

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 avril 2005 (14.04.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/033104 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 417/06, 413/06, 403/06, 421/06,
A61K 31/423, 31/428, 31/536, 31/5415

(74) Mandataires : CATHERINE, Alain etc.; 7 rue de
Madrid, F-75008 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/050471

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
29 septembre 2004 (29.09.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Données relatives à la priorité :
0311397 29 septembre 2003 (29.09.2003) FR

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : YANG
JI CHEMICAL COMPANY, LTD [KR/KR]; 638-6
Sunggak-dong, Ansan Kyunggi-Do (KR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PARK,
Chang-Ha [KR/KR]; 28-905 Hanyang Apt., Bonou Dong
880, Sangrok-Gu, Ansan City Kyunggi-Do (KR). YOUS,
Saïd [FR/FR]; 10 Rue Lamartine, Appt 12, F-59120 Loos
(FR). NATIVELLE-SERPENTINI, Céline [FR/FR];
19 rue Maréchal Leclerc, F-50160 Thoirigny Sur Vire
(FR). SERALINI, Gilles-Eric [FR/FR]; 148 Rue Haute
Le Plain, F-14670 Janville (FR). CHANG, Soon-Jae
[KR/KR]; 172-40 Maethan-Dong, Paldal-Gu, Suwon City
Kyunggi-Do (KR). LESIEUR, Daniel [FR/FR]; 20 Rue
de Verdun, F-59147 Gondecourt (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF A COMPOUND OF FORMULA (I) AS AN INHIBITOR OF AROMATASE FOR THERAPEUTIC PURPOSES AND COMPOUNDS OF FORMULA (I) THEREAS

(54) Titre : UTILISATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I) INHIBITEUR DE L'AROMATASE A DES FINS THERAPEUTIQUES ET COMPOSES DE FORMULE (I) EN TANT QUE TELS

(57) Abstract: The invention relates to the use of a compound of formula (I) as an inhibitor of aromatase for the production of a pharmaceutical composition for the treatment of cancer or psoriasis. The invention also relates to compounds of formula (1), particularly the use thereof as active ingredients of a medicament.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) inhibiteur de l'aromatase pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement d'un cancer ou du psoriasis. Elle est également relative aux composés de formule (I), notamment pour leur utilisation à titre de principes actifs d'un médicament.

WO 2005/033104 A1

**Utilisation d'un composé de formule (I) inhibiteur
de l'aromatase à des fins thérapeutiques
et composés de formule (I) en tant que tels**

DOMAINE DE L'INVENTION

5

La présente invention se rapporte à de nouveaux composés inhibiteurs de l'aromatase et à leur utilisation dans le domaine médical, et plus spécifiquement dans la prévention et le traitement d'un cancer, particulièrement un cancer du sein, ou du psoriasis.

10

ART ANTERIEUR

Certains dérivés des benzazolinones et plus particulièrement de la benzoxazolinone, ont déjà été décrits pour leurs propriétés gonadotropes, antiprolifératives et immunomodulatrices (BERGER et al. 1981 ; BUTTERSTEIN, et al. 1988 ; SCHADLER et al. 1988).

Au cours des dix dernières années, une classe de composés azolés (imidazoles et triazoles) a montré une activité inhibitrice de l'aromatase ayant conduit à leur utilisation dans le traitement de certains cancers du sein (KUIJPERS et al. 1998 ; SERALINI et al. 2001 ; BRODIE et al. 2002).

On a montré que, chez les mammifères, et en particulier les humains, les œstrogènes sont synthétisés à partir des androgènes par catalyse enzymatique avec l'aromatase. Il est couramment admis qu'une inhibition de l'aromatase est utile dans la prévention ou le traitement de troubles et de pathologies associées aux œstrogènes chez les mammifères, tels que le cancer du sein. Les autres maladies associées aux œstrogènes qui peuvent être traitées avec un composé inhibiteur de l'aromatase incluent l'endométriose, le cancer du col de l'utérus, le cancer des ovaires, le syndrome des ovaires polykystiques. On considère aussi qu'un composé inhibiteur de l'aromatase est utile pour le contrôle de la conception. Plus particulièrement, dans le cas du cancer du sein, il est dit qu'un composé inhibiteur de l'aromatase peut être avantageusement utilisé, en remplacement d'un traitement chirurgical classique tel que l'ovariectomie ou encore l'adrénalectomie.

On sait aussi qu'un composé inhibiteur de l'aromatase est utile dans la prévention ou le traitement du cancer de la prostate.

On a aussi mis en évidence l'intérêt d'utiliser un composé inhibiteur de l'aromatase pour le traitement du psoriasis.

5 On a notamment décrit des composés oléfiniques inhibiteurs de l'aromatase comprenant un ou plusieurs hétérocycles dans la demande de brevet européen n° EP-299 683. D'autres composés inhibiteurs de l'aromatase, tels que le composé désigné « TAN-931 », ont été décrits dans la demande de brevet européen n° EP-342 665. On connaît aussi
10 des composés inhibiteurs de l'aromatase diarylalkyl hétérocycliques tels que ceux décrits dans la demande PCT n° WO 94/13645 ou dans la demande PCT n° WO 02/087571. On connaît également des dérivés hétérocycliques d'aralkyle inhibiteurs de l'aromatase, comme décrit dans la demande de brevet européen n° EP-296 749. On a aussi décrit des
15 composés inhibiteurs de l'aromatase constitués de dérivés imidazolyl ou triazolyl de pyridine ou de dihydropyridine substituée par un phényle, comme dans les demandes de brevet européen n° EP-755 931 et n° EP-533 504, ou encore dans la demande PCT n° WO 90/06923. Des inhibiteurs de l'aromatase tricycliques condensés ont aussi été décrits
20 dans la demande de brevet européen n° EP-360 324.

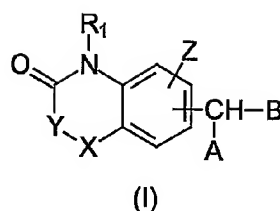
Toutefois, il existe un besoin, dans l'état de la technique, pour de nouveaux composés inhibiteurs de l'aromatase, utiles en thérapie, qui présentent de bonnes propriétés d'inhibition de cette enzyme, et qui soient dépourvus de toxicité, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

25

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

La présente invention concerne la préparation de nouveaux dérivés azolés de diverses benzazolinones, (benzoxazolinone, benzothiazolinone, benzoselenazolinone, benzoxazinone,
30 benzothiazinone et indolinone), qui possèdent des propriétés inhibitrices de l'aromatase et sont doués de remarquables propriétés anticancéreuses et antipsoriasis.

L'invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

- . **R₁** représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (C₁-C₆),
 5 alkényle (C₁-C₆), ou alkynyle (C₁-C₆), linéaire ou ramifié,
- . **X** représente un atome d'oxygène, de soufre, ou de sélénium ;
- . **Y** représente une liaison simple ou un groupement CH₂, éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyles inférieurs,
- . **Z** représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement
 10 hydroxy ou alkoxy linéaire ou ramifié,
- . **A** représente un noyau imidazole, triazole ou tétrazole,
- . **B** représente un groupement choisi parmi les groupes phényle, naphthyle, biphényle ou encore un groupe hétéroaryle monocyclique ou bicyclique ayant de 5 à 10 chaînons et comprenant de 1 à 3
 15 hétéroatomes,
 les groupements phényle, naphthyle, biphényle et hétéroaryle étant non substitués ou substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆), alkoxy (C₁-C₆), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes d'halogène,
- 20 ainsi que les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I),
 ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés de formule (I),
 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au
 25 traitement d'un cancer ou du psoriasis.

Par « hétéroaryle » on entend, selon l'invention, tout groupement mono- ou bi-cyclique contenant 5 à 10 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre. Sont inclus, au sens de l'invention, les groupes hétéroaryles contenant 5, 6, 7, 8, 9 ou 10
 30 chaînons. Sont inclus les groupes hétéroaryles comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre.

Les groupements aryle et hétéroaryle B d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus peuvent être substitués par 1, 2 ou 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆), alkoxy (C₁-C₆), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes d'halogènes. Sont donc inclus, au sens de l'invention, les groupes C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- et C₆- alkyle, ainsi que les groupes C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- et C₆- alkoxy.

Fait partie de l'invention tout sel d'addition d'un composé de formule (I) avec un acide pharmaceutiquement acceptable. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on cite de préférence, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, acétique, trifluoroacétique, lactique, succinique, fumarique, citrique, oxalique ou encore méthane sulfonique.

Fait partie de l'invention, tout sel d'addition d'un composé de formule (I) à une base pharmaceutiquement acceptable. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on cite de préférence, à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou encore la triéthylamine.

On a montré selon l'invention que les composés de formule (I) définis ci-dessus sont d'une grande innocuité, aussi bien *in vitro* qu' *in vivo*. Ainsi, on a montré que les composés de formule (I) ne sont pas cytotoxiques *in vitro*. On a aussi montré qu'un composé de formule (I) ne présente aucun danger, même à forte dose, lorsqu'il est administré à l'individu.

On a aussi montré selon l'invention que les composés de formule (I) possèdent une bonne capacité à inhiber l'aromatase. Certains des composés de formule (I) présentent un pouvoir inhibiteur IC₅₀ de l'ordre de 1 nM.

On a également montré que les composés de formule (I) sont actifs *in vivo*, comme l'illustre leur capacité à inhiber et, dans certains cas, bloquer, l'hypertrophie utérine induite par l'androstènedione.

De manière générale, les composés de formule (I) préférés selon l'invention sont les composés n° 1 à 51, décrits aux exemples 1 à 51, dont la structure est détaillée dans le Tableau IV.

Une première famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe B est choisi parmi :

- un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
- un hétérocycle pyridine.

Une seconde famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

Une troisième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy.

Une quatrième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe A représente un groupe 1,3-imidazolyle ou 1,2,4 triazolyle.

Une cinquième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels, simultanément :

- (i) le groupe B est choisi parmi :
 - un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
 - un hétérocycle pyridine ;
- (ii) le groupe R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- (iii) le groupe Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy ; et
- (iv) le groupe A représente un groupe 1,3-imidazolyle ou 1,2,4 triazolyle.

L'invention a aussi pour objet un composé inhibiteur de l'aromatase, tel que défini ci-dessus, pour son utilisation en tant que principe actif d'un médicament.

L'invention est également relative, à titre de composé nouveau, à l'un quelconque des composés de formule (I) tels que décrits dans la présente description.

Dans leur utilisation en thérapie, les composés de formule (I) sont particulièrement utiles lorsqu'ils sont mis en œuvre pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à la prévention ou au traitement de troubles et de pathologies associées aux œstrogènes chez
5 les mammifères, tels que le cancer du sein, l'endométriose, le cancer du col de l'utérus, le cancer des ovaires, le cancer de la prostate, le syndrome des ovaires polykystiques.

Un composé de formule (I) est également avantageusement utilisé pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au
10 traitement du psoriasis.

La présente invention a en outre pour objet une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule générale (I) décrit ci-dessus, en association avec au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les excipients
15 pharmaceutiquement acceptables.

Pour formuler une composition pharmaceutique selon l'invention, l'homme du métier pourra avantageusement se référer à la dernière édition de la Pharmacopée Européenne ou de la pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (USP).

20 L'homme du métier pourra notamment avantageusement se référer à la 4^{ème} édition « 2002 » de la Pharmacopée Européenne, ou encore à l'édition USP 25-NF20 de la pharmacopée américaine (U.S. Pharmacopeia).

Avantageusement, une composition pharmaceutique telle que
25 définie est adaptée pour une administration quotidienne, de préférence par voie orale ou topique, d'une quantité d'un composé de formule (I) comprise entre 1 µg et 10 mg et de préférence entre 0,5 mg et 10 mg.

Avantageusement, une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus est adaptée pour une administration systémique
30 quotidienne d'une quantité d'un composé de formule (I) comprise entre 0,5 mg et 10 mg.

Lorsque la composition selon l'invention comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, il s'agit en particulier d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie

topique et/ou d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie orale.

On préfère une administration par voie systémique d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I), par exemple par voie orale, pour la prévention ou le traitement d'un cancer .

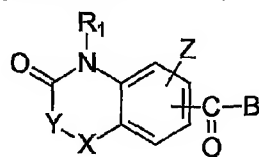
On préfère une administration par voie topique d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) pour le traitement du psoriasis.

L'invention concerne aussi une méthode pour traiter un cancer chez un patient, préférentiellement un cancer associé aux oestrogènes, ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

L'invention concerne aussi une méthode pour prévenir un cancer chez un patient, préférentiellement un cancer associé aux oestrogènes, ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

L'invention concerne aussi une méthode pour traiter un psoriasis chez un patient ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

La présente invention concerne également le procédé d'obtention des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

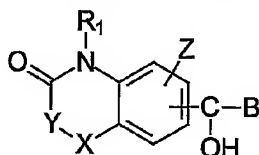


(II)

dans laquelle R₁, X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I) obtenu selon l'un des protocoles expérimentaux décrit par

BONTE et al. (1974), AICHAOUI et al. (1990, 1991 et 1992), MOUSSAVI et al. (1989), SASTRY et al. (1988) et YOUS et al. (1994)

qui est réduit pour obtenir un composé de formule (III)



(III)

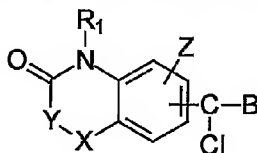
dans laquelle R₁, X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I)

qui est ensuite :

-soit traité par le carbonyldiimidazole afin d'obtenir un composé de

10 formule (I).

- soit traité par le chlorure de thionyle pour conduire intermédiairement à un composé de formule (IV) non isolé.



(IV)

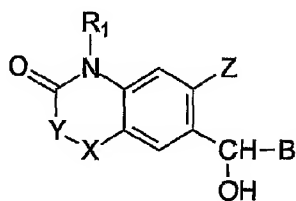
15 qui est mis en réaction avec un dérivé azolé : imidazole, triazole ou tétrazole, afin d'obtenir les composés de formule (I)

Les séparations préparatives des énantiomères de certains composés choisis parmi les plus actifs ont été réalisées à l'aide de colonnes de phase stationnaire chirale polysaccharide (cellulose ou amylose) en utilisant des phases mobiles apolaires.

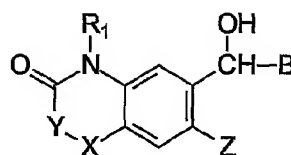
20 La pureté optique de chaque énantiomère isolé a ensuite été évaluée à l'aide des colonnes analytiques de même phase stationnaire chirale que celle ayant permis leur séparation préparative et dans les mêmes conditions opératoires.

25 Les matières premières utilisées dans le procédé précédemment décrit sont soit commerciales, soit aisément accessibles à l'homme du métier d'après la littérature et les exemples de préparation donnés ci-après.

Par exemple, il est possible de préparer les composés de formule (IIIa) ou (IIIb)



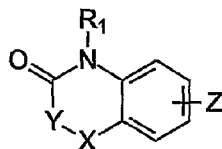
(IIIa)



(IIIb)

dans laquelle R_1 , X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I)

par réaction d'un composé de formule (V)

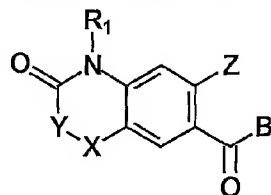


(V)

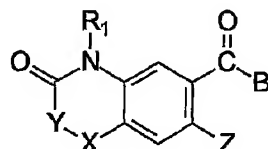
dans laquelle R_1 , X, Y et Z ont la même signification que dans la formule (I)

. soit avec un chlorure ou un anhydride d'acide de formule $B-COCl$ ou $(B-CO)_2O$, en présence de trichlorure d'aluminium et de diméthylformamide

. soit avec un acide de formule $B-COOH$, en présence d'acide polyphosphorique pour obtenir un composé de formule (IIa) ou (IIb)



(IIa)

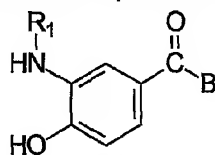


(IIb)

dans laquelle R_1 , X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I)

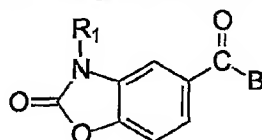
qui est réduit par le borohydrure de sodium pour obtenir un composé de formule (IIIa) ou (IIIb)

Un autre exemple de préparation des composés de formule (I) consiste à utiliser les 4-acyl 2-aminophénols de formule (VI)



(VI)

- 5 dans laquelle R₁ et B ont la même signification que dans la formule (I) pour accéder par hétérocyclisation selon un protocole décrit par AICHAOUI et al. (1990) aux 5-acyl benzoxazolinones de formule (IIc)



(IIc)

- 10 qui sont ensuite soumises à la même séquence réactionnelle que précédemment.

D'autres voies de synthèse des composés de formule (I) selon l'invention sont décrites dans les exemples et illustrées dans les figures 4 et 5.

- 15 La présente invention est en outre illustrée par les figures et les exemples suivants.

DESCRIPTION DES FIGURES

- 20 La **Figure 1** illustre un premier schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

La **Figure 2** illustre un second schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

La **Figure 3** illustre un troisième schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

- 25 La **figure 4** illustre un schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention, du type 5-benzothiazolinone.

La **figure 5** illustre un schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention, du type 6-benzoselenazolinone.

EXEMPLES

Les modes de réalisation suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation de l'invention.

5

Les produits décrits dans les « préparations » ne font pas partie de l'invention. Leur description facilite cependant la réalisation des composés de formule (I) de l'invention.

A. Méthode générale de synthèse des composés de formule (I) de l'invention.

10

A.1. Préparation 1 : 6-Acyl benzazinones et 7-acyl-benzothiazinone (Tableau I-A)

Les 6-acyl benzoxazolinones, benzothiazolinones, benzoxazinones, indolinones et 7-acyl-benzothiazinones et benzoselenazolinones sont obtenues à partir des benzazolinones correspondantes selon deux procédés connus et utilisant soit le chlorure ou l'anhydride d'acide en présence de trichlorure d'aluminium dans le diméthylformamide (Méthode B), soit l'acide organique lui-même en présence d'acide polyphosphorique (Méthode A) (AICHAOUI et al, 1992 ; BONTE et al, 1974 ; SASTRY et al, 1988 ; YOUS et al, 1994).

20

A.2. Préparation 2 : 5-Acyl benzoxazolinones (Tableau II).

Les 5-acyl benzoxazolinones sont préparées à partir des 4-acyl-2-aminophénols selon le procédé décrit par AICHOUI et al, (1990).

25

A.3. Préparation 3 : 7-Acyl benzoxazinones (Tableau II)

Les 7-acyl benzoxazinones sont préparées à partir des 5-acyl-2-aminophénols selon le procédé décrit par MOUSSAVI et al. (1989).

30

A.4. Préparation 4 : Hydroxyarylméthyl benzazinones (Tableau III-A)

Solubiliser l'acyl benzazinone dans le méthanol (R_1 = alkyle, méthode A) ou dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (R_1 = H, méthode B). Ajouter lentement et sous agitation 2 équivalents de borohydrure de sodium puis agiter à température ambiante pendant trois

35

heures et acidifier par de l'acide chlorhydrique 6M. Essorer le précipité, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant convenable.

B. Exemples de synthèse des composés de formule (I)

- 5 **Exemple 1:** 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one. Dans 30 ml d'acétonitrile, 5 mmole de 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one et 5 mmole de *N,N'*-carbonyldiimidazole sont chauffés à reflux pendant 24 heures.
- 10 Le solvant est ensuite évaporé sous vide. Le résidu est trituré avec 100 ml d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique 6M et extrait par de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est alcalinisée par une solution saturée de carbonate de sodium puis extraite à deux reprises par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur
- 15 sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne. Les fractions contenant le produit pur sont évaporées et le résidu obtenu et trituré avec de l'éther de pétrole puis essoré. F°C: 122-126 °C.
- 20 **Exemples 2 à 19 :** En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one par l'hydroxyarylméthyl benzazinone adéquate, on obtient les produits des exemples 2 à 19 (tableau IV)
- 25 **Exemple 20 :** la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one. Le Chlorure de thionyle (15 mmol) est ajouté à une solution du 1*H*-1,2,4-triazole (60 mmol) dans l'acetonitrile (30 ml). Le milieu réactionnel est agité 1h à température ambiante avant d'être filtré. La solution obtenue est ajoutée goutte à
- 30 goutte à une solution du 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (4 mmol) dans l'acetonitrile (10 ml). Après 5 h d'agitation à température ambiante le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est trituré avec 100 ml d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique 6M et extrait par de l'éther diéthylique. La phase aqueuse
- 35 est alcalinisée par une solution saturée de carbonate de sodium puis

extraite à deux reprises par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne. Les fractions contenant le produit pur sont évaporées et le résidu obtenu
5 et trituré avec de l'éther de pétrole puis essoré. F°C 127-130 °C.

Exemples 21 à 24 : En procédant comme dans l'exemple 20, mais en remplaçant la 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3H)-one par l'hydroxyarylméthyl benzazinone adéquate, on obtient les
10 produits des exemples 21 à 24 (tableau IV)

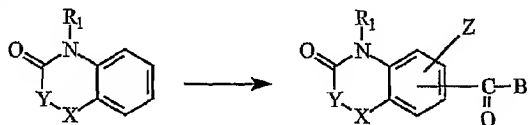
Exemples 25 à 43

En procédant comme dans les exemples précédents, on obtient de même :

- 15
- 6-[1H-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (25). F °C 193-195 °C
 - 6-[1H-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (26). F °C 73-74 °C
 - 20 - 6-[(4-Chlorophényl)(1H-imidazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (27).
F °C 76-78 °C
 - 3-Méthyl-6-[phényl(4H-1,3,4-triazol-4-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (28).
25 F °C 225-226 °C
 - 3-Méthyl-6-[phényl(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (29).
F °C 76-78 °C
 - 5-[1H-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (30). F °C
30 108-111 °C
 - 3-Méthyl-5-[1H-imidazol-1-yl-(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (31). F °C 133-135°C
 - 3-Méthyl-5-[phényl(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (32). F °C 135-138°C

- 5-[(4-Chlorophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (**33**).
F °C 70-74°C
- 5-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-6-méthoxy-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (**34**).
F °C 125-130°C
- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (**35**).
°C 55-60 °C
- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (**36**).
F °C 65-68 °C
- 3-Méthyl-6-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (**37**).
F °C 150-154 °C
- 6-[(4-Chlorophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (**38**).
F °C 106-112 °C
- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(4-nitrophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (**39**). F °C 238-241
- 4-Méthyl-7-[1*H*-imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (**40**).
F °C 66-68 °C
- 4-Méthyl-7-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (**41**).
F °C 160-164 °C
- 4-Méthyl-6-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (**42**).
F °C 140-150 °C
- 7-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one (**43**). F °C 187-189 °C

PREPARATION DES COMPOSES DES EXEMPLES 44 à 49 (Tableaux I-B, III-B, IV)



Ref	R ₁	X	Y	Z	Isomère	B
1	H	S	—	H	6	
2	CH ₂ CH ₃	S	—	H	6	
3	H	Se	—	H	6	
4	CH ₃	Se	—	H	6	
5	CH ₂ CH ₃	Se	—	H	6	
6	H	Se	—	H	6	
7	CH ₃	Se	—	H	6	
8	CH ₂ CH ₃	Se	—	H	6	

- 5 **6-(4-Nitrobenzoyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (1; Tableau I-B).** Dans une fiole de 100 ml contenant 35.0 g (265 mmol) chlorure d'aluminium, additionner goutte à goutte et sous agitation magnétique 5.9 ml de diméthylformamide (76 mmol). Pour suivre l'agitation pendant 25 minutes, ajouter lentement 5.0 g (33 mmol) de 2(3H)-benzothiazolone et
- 10 chauffer à 90 °C. Additionner goutte à goutte 7.36 g de 4-nitrobenzoyl chloride (40 mmol) et continuer d'agiter à 100-110 °C pendant 4 heures. Verser lentement le milieu réactionnel sur de la glace tout en agitant vigoureusement. Ajouter 15 ml d'acide chlorhydrique à 37% et poursuivre l'agitation durant 15 minutes. Essorer le précipité puis laver à l'eau
- 15 jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Sécher le produit obtenu et le recristalliser dans le dioxane (5.85 g, 59 %). R_f = 0.39 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 260-265 °C; ir γ NH 3369 cm⁻¹, CO 1682 cm⁻¹, 1651 cm⁻¹, NO₂ 1521 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 7.8 Hz), 7.72-7.74 (m, 1H, H₅), 7.92 (d, 2H, H₃, H₅, J = 9.0 Hz), 8.09 (s, 1H, H₇), 8.36 (d, 2H, H₂, H₆, J = 9.0 Hz), 12.3 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₁₄H₈N₂O₄S)
- 20

3-Ethyl-6-(4-nitrobenzoyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (2). Dans un ballon de 100 ml, dissoudre 2.5 g (8.3 mmol) de la 6-(4-nitrobenzoyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one dans 25 ml d'acétone. Ajouter 3.5 g (25 mmol)
5 de carbonate de potassium et chauffer à 60 °C pendant 1 heure. Ajouter goutte à goutte et sous agitation magnétique 0.08 ml (10 mmol) d'iodoéthane. Agiter à température ambiante pendant 6 heures. Le milieu réactionnel évaporer l'acétone.

Ajouter 70 ml d'eau et 6 N HCl jusqu'à l'obtention d'un pH acid. Essorer
10 le précipité formé, laver à l'eau, le sécher et le recristalliser par l'acétonitrile (2.33 g, 85 %). Rf = 0.69 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5): mp 148-152 °C; ν CO 1678 cm⁻¹, 1622 cm⁻¹, NO₂ 1518 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (t, 3H, CH₃), 4.00 (q, 2H, CH₂), 7.54 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.1 Hz), 7.77 (dd, 1H, H₅, J₅₋₄ = 8.1 Hz, J₅₋₇ = 1.8 Hz), 7.93 (d,
15 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 9 Hz), 8.17 (d, 1H, H₇, J₇₋₅ = 1.8 Hz), 8.35 (d, 2H, H₂, H_{6'}, J = 9 Hz). Anal. (C₁₆H₁₂N₂O₄S)

4-[(2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (3). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1) page 2. 2(3H)-
20 benzoselenazolone (5 g, 25 mmol), diméthylformamide (4.5 ml, 58 mmol), chlorure d'aluminium (26.9 g, 202 mmol) et 4 -cyanobenzoyl chloride (6.58 g, 30 mmol), le produit 3 obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile (4.1 g, 50 %). Rf = 0.41 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 230-232 °C; ν NH 3248 cm⁻¹, CN 2229 cm⁻¹, CO 1701 cm⁻¹, 1678 cm⁻¹;
25 ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 9.0 Hz), 7.67-7.70 (m, 1H, H₅), 7.82 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 8.1 Hz), 8.00 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J = 8.1 Hz), 8.16 (s, 1H, H₇), 12.18 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₁₅H₁₈N₂O₂Se)

30 **4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (4).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1)

page 2. 3-methyl-2(3*H*)-benzoselenazolone (5 g, 24 mmol), diméthylformamide (4.2 ml, 54 mmol), chlorure d'aluminium (25 g, 189 mmol) et 4-cyanobenzoyl chloride (4.7 g, 28 mmol), le produit 4 obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile (6.4 g, 80 %). R_f = 0.51
5 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 205-210 °C; ir γ CN 2231 cm⁻¹, CO 1699 cm⁻¹, 1658 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.45 (s, 3H, CH₃), 7.45 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.1 Hz), 7.76- 7.78 (m, 1H, H₅), 7.83 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 8.1 Hz), 8.02 (d, 2H, H₂, H_{6'}, J = 8.1 Hz), 8.25 (s, 1H, H₇). Anal. (C₁₆H₁₀N₂O₂Se)

10

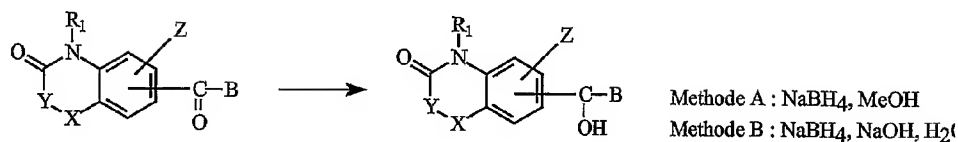
4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl) carbonyl] benzonitrile (5). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (2)
page 2. 4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (1.2 g, 3.7 mmol), acetone (50 ml), carbonate de
15 potassium (1.52 g, 11 mmol) et iodoethane (0.35 ml, 4.4 mmol), le produit 5 obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile (1.1 g, 87 %). R_f = 0.55 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 130-135 °C; ir γ CN 2231 cm⁻¹, CO 1697 cm⁻¹, 1674 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (t, 3H, CH₃), 4.00 (q, 2H, CH₂), 7.50 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.4 Hz), 7.76 (dd, 1H, H₅, J₅₋₄ =
20 8.4 Hz, J₅₋₇ = 1.5 Hz), 7.85 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 8.4 Hz), 8.02(d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J = 8.4 Hz), 8.27(s, 1H, H₇). Anal. (C₁₇H₁₂N₂O₂Se)

6-(4-Nitrobenzoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one (6). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1) page 2. 3-methyl-2(3*H*)-
25 benzoselenazolone (5 g, 24 mmol), diméthylformamide (4.2 ml, 54 mmol), chlorure d'aluminium (25 g, 189 mmol) et 4-nitrobenzoyl chloride (5.62 g, 30 mmol), le produit 6 obtenu et le recristalliser dans le acétonitrile (6.2 g, 70 %). R_f = 0.45 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 241-245 °C; ir γ NH 3250 cm⁻¹, CO 1695 cm⁻¹, 1647 cm⁻¹, NO₂ 1520 cm⁻¹; ¹H-
30 NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.4 Hz), 7.70 (dd, 1H, H₅, J₅₋₄ = 8.4 Hz, J₅₋₇ = 1.5 Hz), 7.91 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 9.0 Hz), 8.18 (d,

1H, H₇, J₇₋₅ = 1.5 Hz), 8.35 (d, 2H, H₂, H₆, J = 9.0 Hz), 12.2 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₁₄H₈N₂O₄Se)

3-Methyl-6-(4-nitrophenyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (7). Il est
5 identique à celui décrit pour l'obtention de (2) page 2. 6-(4-Nitrobezoyl)-
1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (2.5 g, 7.2 mmol), acetone (100 ml),
carbonate de potassium (2.99 g, 22 mmol) et iodomethane (0.54 ml, 8.6
mmol), le produit 7 obtenu et le recristalliser dans le acétonitrile (2.42 g,
93 %). Rf = 0.37 (EtOAc/Cyclohexane = 3/7): mp 151-155 °C; ir γ CO
10 1680 cm⁻¹, 1655 cm⁻¹, NO₂ 1520 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ
3.45 (s, 3H, CH₃), 7.44 (d, 1H, H₄, J = 8.7 Hz), 7.78 (dd, 1H, H₅, J₅₋₄ = 8.7
Hz, J₅₋₇ = 1.8 Hz), 7.92 (d, 2H, H₃, H₅, J = 9.0 Hz), 8.28 (d, 1H, H₇, J₇₋₅ =
1.8 Hz), 8.36 (d, 2H, H₂, H₆, J = 9.0 Hz). Anal. (C₁₅H₁₀N₂O₄Se)

15 **3-Ethyl-6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (8).** Il est
identique à celui décrit pour l'obtention de (2) page 2. 6-(4-Nitrobezoyl)-
1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (2.5 g, 7.2 mmol), acetone (100 ml),
potassium carbonate (2.99 g, 22 mmol) et iodoéthane (0.69 ml, 8.6
mmol), le produit 8 obtenu et le recristalliser dans le méthanol (2.2 g, 82
20 %). Rf = 0.60 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 97-102 °C; ir γ CO 1678
cm⁻¹, 1657 cm⁻¹, NO₂ 1520 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (t,
3H, CH₃), 4.01 (q, 2H, CH₂), 7.51 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.4 Hz), 7.78 (dd, 1H,
H₅, J₅₋₄ = 8.4 Hz, J₅₋₇ = 1.5 Hz), 7.94 (d, 2H, H₃, H₅, J = 8.7 Hz), 8.30 (d,
1H, H₇, J₇₋₅ = 1.5 Hz), 8.37 (d, 2H, H₂, H₆, J = 8.7 Hz). Anal.
25 (C₁₆H₁₂N₂O₄Se)

Réduction (Tableau III-B)

Ref	R ₁	X	Y	Z	Isomère	B	Methode
1a	CH ₂ CH ₃	S	–	H	6		A
2a	H	Se	–	H	6		A
3a	CH ₃	Se	–	H	6		A
4a	CH ₂ CH ₃	Se	–	H	6		A
5a	CH ₃	Se	–	H	6		A
6a	CH ₂ CH ₃	Se	–	H	6		A

5

3-Ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzothiazol-2(3H)-one

(1a). Dans un ballon de 100 ml contenant 2.3 g (7 mmol) de 3-ethyl-6-(4-nitrobenzoyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (2.3 g, 7 mmol), ajouter 30 ml de méthanol. Ensuite, ajouter petit à petit et sous agitation magnétique, 0.3 g (7 mmol) de borohydrure de sodium. Poursuivre l'agitation pendant 2 heures à température ambiante. Evaporer la totalité du solvant à l'évaporateur rotatif, puis reprendre le résidu par 50 ml d'eau légèrement acide. Essorer le précipité formé, laver à l'eau, jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Sécher le produit obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (2.2 g, 96 %). R_f = 0.4 (EtOAc / Cyclohexane = 5/5); mp 160-162 °C; ν_{OH} 3423 cm⁻¹, ν_{CO} 1647 cm⁻¹, ν_{NO_2} 1520 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H, CH₃), 3.90 (q, 2H, CH₂), 5.89 (s, 1H, CH), 6.30 (s, 1H, OH, échangeable avec D₂O), 7.30 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.1 Hz), 7.37-7.40 (m, 1H, H₅), 7.66-7.68 (m, 3H, H₇, H₃, H₅), 8.16 (d, 2H, H₂, H₈, J = 8.1 Hz). Anal. (C₁₆H₁₄N₂O₄S)

20

4-[Hydroxy(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)methyl] benzonitrile (2a). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (2 g, 6.1 mmol), méthanol (30 ml) et borohydrure de sodium (0.5 g, 6.1 mmol), le produit 2a obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile. (1.4 g, 70 %). Rf = 0.37 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 209-213 °C; ν_{OH} 3506 cm^{-1} , ν_{NH} 3146 cm^{-1} , ν_{CN} 2227 cm^{-1} , ν_{CO} 1695 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 5.76 (s, 1H, CH), 6.17(s, 1H, OH, échangeable avec D_2O), 7.02 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 8.1$ Hz), 7.25 (dd, 1H, H_5 , $J_{5-4} = 8.1$ Hz, $J_{5-7} = 1.5$ Hz), 7.54 (d, 3H, H_3 , H_6 , $J = 8.1$ Hz), 7.66 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J = 8.1$ Hz), 7.43 (d, 1H, H_7 , $J_{7-5} = 1.5$ Hz), 11.85 (br s, 1H, NH, échangeable avec D_2O). Anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$)

4-[Hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)methyl]benzonitrile (3a). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl] benzonitrile (2.0 g, 5.9 mmol), méthanol (50 ml) et borohydrure de sodium (1.2 g, 32 mmol), le produit 3a obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (1.8 g, 90 %). Rf = 0.38 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 205-208 °C; ν_{OH} 3472 cm^{-1} , ν_{CN} 2224 cm^{-1} , ν_{CO} 1651 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.30 (s, 3H, CH_3), 5.80 (s, 1H, CH), 5.82 (s, 1H, OH, échangeable avec D_2O), 7.19 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 8.4$ Hz), 7.34-7.36 (m, 1H, H_5), 7.55 (d, 2H, H_3 , H_6 , $J = 7.8$ Hz), 7.73-7.77 (m, 3H, H_7 , H_2 , H_6). Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$)

25

4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(hydroxy)methyl]benzonitrile (4a).

Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 4-[(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (1.1 g, 3.0 mmol), méthanol (15 ml) et borohydrure de sodium (0.06 g, 1.5

30

mmol), le poroduit 4a obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (0.92 g, 86 %). Rf = 0.31 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 132-134 °C; ir γ OH 3427 cm^{-1} , CN 2227 cm^{-1} , CO 1641 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (t, 3H, CH_3), 3.89 (q, 2H, CH_2), 5.80 (d, 1H, CH, $J = 3.9$ Hz),
5 6.19 (d, 1H, OH, $J = 3.6$ Hz, , échangeable avec D_2O), 7.26 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 8.1$ Hz), 7.34 (dd, 1H, H_5 , $J_{5-4} = 8.1$ Hz, $J_{5-7} = 1.8$ Hz), 7.57 (d, 2H, H_3 , H_5 , $J = 8.4$ Hz), 7.75-7.79 (m, 3H, H_7 , H_2 , H_6). Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$)

6-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-3-methyl-1,3-benzoselenazol-

10 **2(3H)-one (5a).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 3-Methyl-6-(4-nitrophenyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (2.3 g, 6.4 mmol), méthanol (30 ml) et borohydrure de sodium (0.3 g, 6.4 mmol), le poroduit 5a obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile (1.9 g, 84 %). Rf = 0.31 (EtOAc / Cyclohexane = 4/6); mp 182-183 °C; ir γ OH 3406
15 cm^{-1} , CO 1645 cm^{-1} , NO_2 1512 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.35 (s, 3H, CH_3), 5.88 (s, 1H, CH), 6.29 (s, 1H, OH, échangeable avec D_2O), 7.21 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 8.1$ Hz), 7.37 (dd, 1H, H_5 , $J_{5-4} = 8.1$ Hz, $J_{5-7} = 1.8$ Hz), 7.64 (d, 2H, H_3 , H_5 , $J = 8.7$ Hz), 7.75 (d, 1H, H_7 , $J_{7-5} = 1.8$ Hz), 8.16 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J = 8.7$ Hz). Anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$)

20

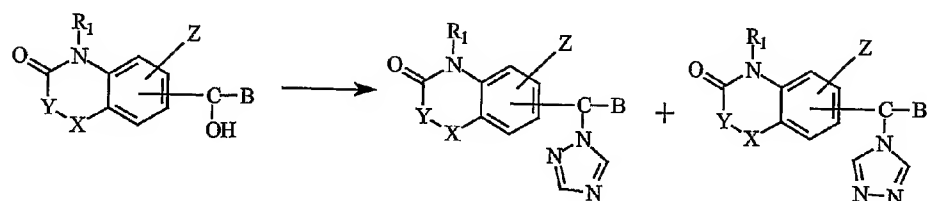
3-Ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3H)-

one (6a).). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 3-Ethyl-6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (2.2 g, 5.8 mmol), méthanol (30 ml) et borohydrure de sodium (0.3 g, 5.8 mmol), le
25 poroduit 6a obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (1.2 g, 57 %). Rf = 0.35 (EtOAc / Cyclohexane = 4/6); mp 135-137 °C; ir γ OH 3420 cm^{-1} , CO 1653 cm^{-1} , NO_2 1514 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (t, 3H, CH_3), 3.89 (q, 2H, CH_2), 5.87 (s, 1H, CH), 6.28 (s, 1H, OH, échangeable avec D_2O), 7.27 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 8.4$ Hz), 7.36 (dd, 1H, H_5 ,

$J_{5-4} = 8.4$ Hz, $J_{5-7} = 1.8$ Hz), 7.65(d, 2H, H₃, H₅, $J = 9$ Hz), 7.76 (d, 1H, H₇, $J_{7-5} = 1.8$ Hz), 8.17-8.20 (m, 2H, H₂, H₆). Anal. (C₁₆H₁₄N₂O₄Se)

Substitution

5



Ref	R ₁	X	Y	Z	Isomère	triazole	B
1b	CH ₂ CH ₃	S	—	H	6	1,2,4	
2b	H	Se	—	H	6	1,2,4	
3b	CH ₃	Se	—	H	6	1,2,4	
4b	CH ₂ CH ₃	Se	—	H	6	1,2,4	
5b	CH ₃	Se	—	H	6	1,2,4	
6b	CH ₂ CH ₃	Se	—	H	6	1,2,4	

EXEMPLE 44:

3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzothiazol-2(3H)-one.

10

Dans un ballon de 100 ml dissoudre 4.83 g (70 mmol) de 1H-1,2,4-triazol dans 35 ml d'acétonitrile puis ajouter lentement 1.3 ml (18 mmol) de chlorure de thionyle. Pour suivre l'agitation pendant 30 minutes à température ambiante. Essorer le filtrat obtenu. Le filtrat ajouter goutte à goutte dans un solution de 1.5 g (4.5 mmol) de 3-ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzothiazol-2(3H)-one et 10 ml d'acétonitrile. Poursuivre l'agitation pendant 5 heures à température ambiante. Evaporer le solvant à l'évaporateur rotatif : Ajouter 100 ml d'eau et

15

ajouter à 6 N HCl jusqu'à l'obtention d'un pH acid. Extraire par 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse alcalinisée par une solution de carbonate de potassium jusqu'à neutralité. Extraire par 150 ml de l'acétate d'éthyle, sécher la phase organique sur MgSO₄ puis l'évaporer
 5 et le purifier par chromatographie sur gel de silice. (éluant: EtOAc) (0.34 g, 20 %). R_f = 0.28 (EtOAc): mp 79-83 °C; ir γ CO 1676 cm⁻¹, 1602 cm⁻¹, NO₂ 1520 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.17 (t, 3H, CH₃), 3.93 (q, 2H, CH₂), 7.30-7.35 (m, 2H, CH, H₄), 7.40-7.47 (m, 3H, H₅, H_{3'}, H_{5'}), 7.62 (s, 1H, H₇), 8.12 (s, 1H, H_{triazole}), 8.23 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J = 8.1 Hz), 8.69 (s,
 10 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₇H₁₃N₅O₃S)

EXEMPLE 45 :

4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]benzonitrile. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de
 15 (1b) page 6. 4-[Hydroxy(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)methyl]benzonitrile (1.5 g, 4.6 mmol), chlorure de thionyl (1.3 ml, 18 mmol), 1H-1,2,4-triazol (4.84 g, 70 mmol) et THF (35 ml), le produit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc)
 20 (0.17 g, 10 %). R_f = 0.46 (EtOAc): mp 223-226 °C; ir γ NH 3435 cm⁻¹, CN 2229 cm⁻¹, CO 1685 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.1 Hz), 7.13 (dd, 1H, H₅, J₅₋₄ = 8.1 Hz, J₅₋₇ = 1.5 Hz), 7.20 (s, 1H, CH), 7.33 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 7.8 Hz), 7.56 (d, 1H, H₇, J₇₋₅ = 1.5 Hz), 7.83 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J = 7.8 Hz), 8.08 (s, 1H, H_{triazole}), 8.62 (s, 1H,
 25 H_{triazole}), 11.83 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₁₇H₁₁N₅OSe)

EXEMPLE 46 :

4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]benzonitrile. Il est identique à celui décrit pour
 30 l'obtention de (1b) page 6. 4-[Hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-

benzoselenazol-6-yl)methyl]benzonitrile (1.5 g, 4.4 mmol), chlorure de thionyl (1.3 ml, 18 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (4.65 g, 67 mmol) et acétonitrile (40 ml), le produit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.35 g, 20 %). *R_f* = 0.42 (EtOAc); mp 154-158 °C; ν CN 2229 cm⁻¹ CO 1657 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.37 (s, 3H, CH₃), 7.25-7.30 (m, 3H, CH, H₄, H₅), 7.34 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, *J* = 8.7 Hz), 7.66 (s, 1H, H₇), 7.84 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, *J* = 8.7 Hz), 8.09 (s, 1H, H_{triazole}), 8.64 (s, 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₈H₁₃N₅OSe)

10 **EXEMPLE 47 :**

4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(hydroxy)methyl]benzonitrile (0.9 g, 2.5 mmol), chlorure de thionyl (0.7 ml, 10 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (2.68 g, 39 mmol) et acétonitrile (35 ml), le produit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.2 g, 19 %). *R_f* = 0.44 (EtOAc); mp 95-98 °C; ν CN 2229 cm⁻¹, CO 1670 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (t, 3H, CH₃), 3.91 (q, 2H, CH₂), 7.26 (m, 2H, CH, H₄), 7.35-7.39 (m, 3H, H₅, H_{3'}, H_{5'}), 7.69 (s, 1H, H₇), 7.86 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, *J* = 8.1 Hz), 8.11 (s, 1H, H_{triazole}), 8.67 (s, 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₉H₁₅N₅OSe)

EXEMPLE 48

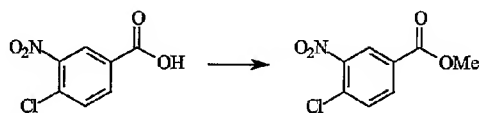
3-Methyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 6-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-3-methyl-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one (1.5 g, 4.1 mmol), chlorure de thionyl (1.7 ml, 17 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (4.39 g, 64 mmol) et acétonitrile (40 ml), le produit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.29 g, 17 %). *R_f* = 0.46 (EtOAc); mp 190-195 °C; ν CO 1651 cm⁻¹, NO₂ 1520 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.36 (s,

3H, CH₃), 7.30-7.35 (m, 3H, CH, H₄, H₅), 7.44 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, $J = 8.7$), 7.69 (s, 1H, H₇), 8.12 (s, 1H, H_{triazole}), 8.24 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, $J = 8.7$), 8.68 (s, 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₇H₁₃N₅O₃Se)

5 **EXEMPLE 49**

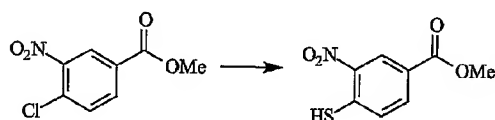
3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 3-ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (1.2 g, 3.2 mmol), chlorure de thionyl (0.9 ml, 13 mmol), 1H-1,2,4-triazol (3.38 g, 49 mmol) et acétonitrile (35 ml), le produit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.28 g, 21 %). R_f = 0.44 (EtOAc): mp 79-82 °C; ν_{CO} 1670 cm⁻¹, ν_{NO_2} 1520 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.13 (t, 3H, CH₃), 3.91 (q, 2H, CH₂), 7.27-7.39 (m, 3H, CH, H₄, H₅), 7.45 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, $J = 8.7$ Hz), 7.70 (s, 1H, H₇), 8.12 (s, 1H, H_{triazole}), 8.24 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, $J = 8.7$ Hz), 8.69 (s, 1H, H_{triazole})
 15 Anal. (C₁₈H₁₅N₅O₃Se)

20 **PREPARATION DES COMPOSES DES EXEMPLES 50 ET 51 (Tableaux I-B, III-B, IV)**



25 **Methyl 4-chloro-3-nitrobenzoate (1).** Dissoudre le 4-chloro-3-nitro-benzoic acid (5.0 g, 24.8 mmol) dans 200 ml de méthanol et ajouter 4.15 ml (29.8 mmol) de triéthylamine. Refroidir dans un bain de glace-sel et ajouter goutte à goutte 3.19 ml (44.7 mmol) de chlorure d'acétyle. Agiter à reflux pendant 6 heures. Evaporer sous pression réduite le solvant. Reprendre le
 30 résidu par 100 ml d'eau et extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer

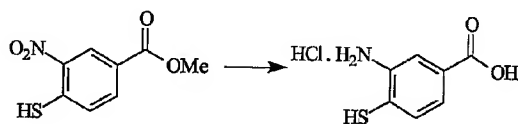
sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (4.81 g, 92 %). Rf = 0.55 (EtOAc/Cyclohexane = 7/3); mp 79-80 °C; ir. CO 1716 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.90 (s, 3H, OCH₃), 7.90 (d, 1H, H₅, J₅₋₆ = 8.1 Hz), 8.15 (dd, 1H, H₆, J₆₋₅ = 8.1 Hz, J₅₋₂ = 1.5 Hz), 8.49(d, 1H, H₂, J₂₋₆ = 1.5 Hz). Anal. (C₈H₆ClNO₄).



10

Methyl-3-nitro-4-sulfanylbenzoate (2). Dans un ballon de 250 ml, mettre en suspension sulfate de sodium (2.7 g, 34 mmol) et methyl 4-chloro-3-nitrobenzoate (5 g, 23 mmol) dans 150 ml d'absolute éthanol. Agiter à température ambiante pendant 7 heures. Verser le milieu réactionnel sur de la glace (200 ml). Ajouter d'acide acétique jusque'à pH 2 et extraire 3 fois par de CH₂Cl₂ (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (3.9 g, 80 %). Rf = 0.31 (EtOAc/Cyclohexane = 3/7); mp 98-101 °C; ir. SH 2546, CO 1722 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (br s, 1H, SH, exchangeable with D₂O), 7.82 (d, 1H, H₅, J₅₋₆ = 8.2 Hz), 8.17 (dd, 1H, H₆, J₆₋₅ = 8.2 Hz, J₅₋₂ = 1.5 Hz), 8.41 (d, 1H, H₂, J₂₋₆ = 1.5 Hz). Anal. (C₈H₇NO₄S).

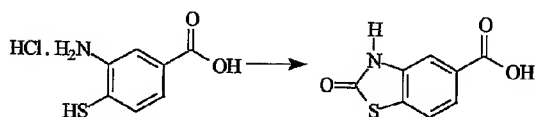
25



Chlorhydrate d'acide 3-Amino-4-sulfanyl benzoïque (3). Dans un ballon de 250 ml, mettre en suspension thionin(II) chloride (17.3 g, 91.4

mmol) et methyl-3-nitro-4-sulfanylbenzoate (3.9 g, 18.3 mmol) dans 50 ml de 6 N HCl. Agiter à reflux pendant 4 heures. Verser le milieu réactionnel sur de la glace (200 ml). Essorer le précipité formé, le sécher et le recristalliser par l'éther (3.3 g, 81 %). Rf = 0.32 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 215-217 °C (décomposition); ir NH₂ 3331 cm⁻¹, SH 2511 cm⁻¹, CO 1711 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.42 (br s, 1H, SH, échangeable avec D₂O), 7.76 (d, 1H, H₅, J₅₋₆ = 8.2 Hz), 8.31 (dd, 1H, H₆, J₆₋₅ = 8.1 Hz, J₅₋₂ = 1.5 Hz), 8.44(d, 1H, H₂, J₂₋₆ = 1.5 Hz), 12.2 (br s, 1H, OH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₈H₁₀NO₂ClS).

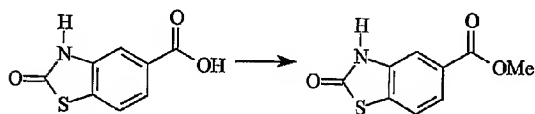
10



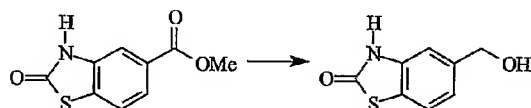
Acide 2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazolone-5-carboxylique (4).

Mélanger 5 g (24.3 mmol) de 3-amino-4-sulfanyl benzoic acid HCl salt et 14.6 g (243 mmol) d'urée. Agiter à 140-145 °C pendant 4 heures. Verser le milieu réactionnel sur de la glace (200 ml) et ajouter d'acide acétique 6N jusque'à pH 2. Essorer le précipité formé, le sécher et le recristalliser par l'éther (2.9 g, 49 %). Rf = 0.65 (MeOH/EtOH/Cyclohexane = 3/5/2), mp 275-277 °C; ir OH 3099 cm⁻¹, CO 1718 cm⁻¹, NCO 1682 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (s, 1H, H₄), 7.69-7.72 (m, 2H, H_{5,6}), 12.10(br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O), 13.06 (br s, 1H, échangeable avec D₂O). Anal. (C₉H₇NO₃S).

25

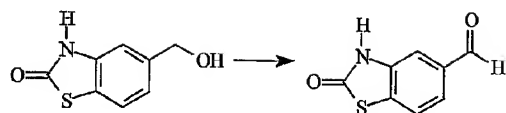


- Methyl-2-oxo-2,3-benzothiazolone-5-carboxylate (5).** Mettre le 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazolone-5-carboxylic acid (5.0 g, 24.8 mmol) dans 200 ml de méthanol. Refroidir dans un bain de glace-sel à 0 °C et ajouter goutte à goutte 9.34 ml (128.1 mmol) de chlorure de thionyle.
- 5 Agiter à reflux pendant 5 heures. Evaporer sous pression réduite le solvant. Reprendre le résidu par 100 ml d'eau et extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (4.0 g, 75 %). R_f = 0.58 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 217-219 °C; ir CO 1695
- 10 cm⁻¹, NCO 1684 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.85 (s, 3H, OCH₃), 7.60 (d, 1H, H₄, J₄₋₆ = 2.7 Hz), 7.67-7.69 (m, 2H, H_{6,7}), 12.13 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₉H₇NO₃S).

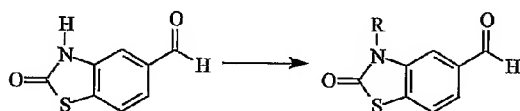


15

- 5-(Hydroxymethyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (6).** Dissoudre le methyl-2-oxo-2,3-benzothiazolone-5-carboxylate (5.0 g, 23.9 mmol) dans 100 ml de THF. Refroidir dans un bain de glace-sel et ajouter petit à petit 1.1 g (28.7 mmol) de LiAlH₄. Agiter à température ambiante pendant 3
- 20 heures. Ajouter lentement 100 ml d'eau dans le milieu réactionnel et ajouter d'acide acétique 1 N jusqu'à pH 7. Extraire 2 fois par de CH₂Cl₂ (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (3.4 g, 79 %). R_f = 0.33 (EtOAc/ Cyclohexane = 3/7); mp 178-181 °C; ir OH 3319 cm⁻¹, NCO
- 25 1684 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 4.49 (d, 2H, CH₂OH, J = 5.7 Hz), 5.26 (t, 1H, CH₂OH, J = 5.7 Hz, échangeable with D₂O), 7.02 (d, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8.1 Hz), 7.09 (s, 1H, H₄), 7.45 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 11.85 (s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₈H₇NO₂S).



2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (7). Dissoudre le 5-(hydroxyméthyl)-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (1 g, 5.5 mmol) dans 100 ml de CH₂Cl₂. Ajouter 10 g (177 mmol) de dioxyde de manganèse et agiter à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel essorer et évaporer le solvant sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (0.69 g, 69 %). R_f = 0.56 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 211-215 °C; ir CO 1730 cm⁻¹, NCO 1691 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (s, 1H, H₄), 7.65 (d, 1H, H₆, *J*₆₋₇ = 8.1 Hz), 7.80 (d, 1H, H₇, *J*₇₋₆ = 8.1 Hz), 9.95 (s, 1H, COH), 12.22 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₈H₅NO₂S).



Ref	R	yield
8a	CH ₃	84%
8b	CH ₂ CH ₃	87%

15

3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (8a). Dans un ballon de 100 ml, dissoudre 1.0 g (5.6 mmol) de la 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde dans 50 ml d'acétone. Ajouter 2.3 g (16.7 mmol) de carbonate de potassium et 0.42 ml (6.7 mmol) d'iodométhane. Agiter à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu réactionnel évaporer l'acétone. Ajouter 100 ml d'eau et l'extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml)

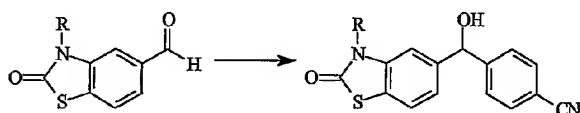
20

(0.91 g, 84 %). Rf = 0.59 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 140-142 °C; ir . CO1682 cm⁻¹, NCO 1674 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.46 (s, 3H, NCH₃), 7.73-7.75 (m, 2H, H_{4,6}), 7.90 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 9.99 (s, 1H, COH). Anal. (C₉H₇NO₂S).

5

3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (8b). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (8a). 2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (2 g, 11.1 mmol), carbonate de potassium (4.6 g, 33.3 mmol), iodoéthane (1.1 ml, 13.3 mmol) et acétone (50 ml), le produit 8b obtenu et le purifier par l'éther (2.01 g, 87 %). Rf = 0.63 (EtOAc/Cyclo-hexane = 5/5); mp 155-156 °C; ir CO 1689 cm⁻¹, NCO 1664 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (t, 3H, CH₂CH₃, J = 6.7 Hz), 4.03 (q, 2H, CH₂CH₃, J = 6.7 Hz), 7.74 (dd, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8.1 Hz, J₆₋₄ = 2.1 Hz), 7.85 (d, 1H, H₄, J₄₋₆ = 2.1 Hz), 7.91 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 10.04 (s, 1H, COH). Anal. (C₁₀H₉NO₂S).

15



Ref	R	yield
9a	CH ₃	18%
9b	CH ₂ CH ₃	29%

4-[Hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl]benzonitrile (9a).

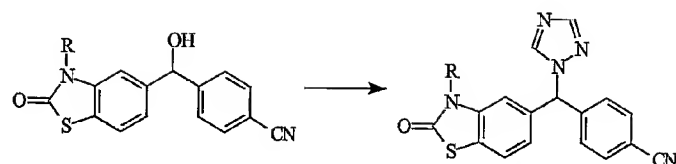
20

Dissoudre le 4-bromobenzonitrile (1.9 g, 10.4 mmol) dans 20 ml de THF et ajouter 5.2 ml (10.4 mmol) de *i*-propyl magnesium chloride 2M solution dans THF . Agiter à température ambiante pendant 2 heures. Ensuite verser goutte à goutte 2 g (10.4 mmol) de 3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (2 g, 10.4 mmol) préalablement dilué

25

dans 20 ml de THF. Ajouter lentement 100 ml d'eau dans le milieu réactionnel et extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par chromatographie sur gel de silice. (éluant: EtOAc/C-hexane = 3/7) (0.55 g, 18 %) R_f = 0.29 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 183-186 °C; ir OH 3398 cm⁻¹, CN 2224 cm⁻¹, CO 1658 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.38 (s, 3H, NCH₃), 5.84 (d, 1H, CH, *J* = 3.9 Hz), 6.28 (d, 1H, OH, *J* = 3.9 Hz, échangeable avec D₂O), 7.16 (d, 1H, H₇, *J*₇₋₆ = 8.1 Hz), 7.36 (s, 1H, H₄), 7.54 (d, 1H, H₆, *J*₆₋₇ = 8.1 Hz), 7.60 (d, 2H, H_{2',6'}, *J*_{2'-3'} = 8.1 Hz), 7.75 (d, 2H, H_{3',5'}, *J*_{3'-2'} = 8.1 Hz). Anal. (C₁₆H₁₂N₂O₂S).

4-[Hydroxy(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl]benzonitrile (9b). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (9a). 3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (2g, 9.7 mmol), 4-bromobenzonitrile (1.7 g, 9.7 mmol), *i*-propyl magnesium chloride 2M solution dans THF (4.8 ml, 9.7 mmol) et THF (40 ml), le produit 9b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc/C-hexane = 3/7) (0.87 g, 29 %). R_f = 0.31 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 156-158 °C; ir OH 3433 cm⁻¹, CN 2227 cm⁻¹, NCO 1674 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.80 (t, 3H, CH₂CH₃, *J* = 7.2 Hz), 3.93 (q, 2H, CH₂CH₃, *J* = 7.2 Hz), 5.97 (d, 1H, CH, *J* = 3.9 Hz), 6.30 (d, 1H, OH, *J* = 3.9 Hz, échangeable avec D₂O), 7.17 (d, 1H, H₇, *J*₇₋₆ = 8.0 Hz), 7.45 (s, 1H, H₄), 7.56 (d, 1H, H₆, *J*₆₋₇ = 8.0 Hz), 7.62 (d, 2H, H_{2',6'}, *J*_{2'-3'} = 8.1 Hz), 7.77 (d, 2H, H_{3',5'}, *J*_{3'-2'} = 8.1 Hz). Anal. (C₁₇H₁₄N₂O₂S).



Ref	R	yield
10a	CH ₃	32%
10b	CH ₂ CH ₃	21%

5 **EXEMPLE 50 :**

4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile . Dans un ballon de 100 ml dissoudre 1.3 g (18.8 mmol) de 1H-1,2,4-triazol dans 20 ml d'acétonitrile puis ajouter lentement 0.37 ml (5.1 mmol) de chlorure de thionyle. Pour suivre l'agitation pendant 30 minutes à température ambiante. Essorer le filtrat obtenu. Le filtrat ajouter goutte à goutte dans un solution de 0.38 g (1.3 mmol) de 4-[hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl]benzonitrile et 10 ml d'acétonitrile. Poursuivre l'agitation pendant 5 heures à température ambiante. Evaporer le solvant à l'évaporateur rotatif : Ajouter 100 ml d'eau et ajouter à 6 N HCl jusqu'à l'obtention d'un pH acid. Extraire par 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse alcalinisé par une solution de carbonate de potassium jusqu'à neutralité. Extraire par 150 ml de l'acétate d'éthyle, sécher la phase organique sur MgSO₄ puis l'évaporer et le purifier par chromatographie sur gel de silice. (éluant: EtOAc/MeOH = 9/1) (0.14 g, 32 %). R_f = 0.54 (EtOAc/MeOH = 9/1): mp 122-125 °C; ir CN 2229 cm⁻¹, NCO 1680 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.34 (s, 3H, NCH₃), 7.10 (dd, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8.1 Hz, J₆₋₄ = 1.5 Hz), 7.27-7.28 (m, 2H, CH, H₄), 7.35 (d, 2H, H_{2',6'}, J_{2'-3'} = 8.4 Hz), 7.66 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 7.84 (d, 2H, H_{3',5'}, J_{3'-2'} = 8.4 Hz), 8.11 (s, 1H, H_{triazole}), 8.66 (s, 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₈H₁₃N₅OS).

EXEMPLE 51 :

4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile . Il est identique à celui décrit pour l'obtention
5 de (10a). 4-[Hydroxy(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl] benzonitrile) (0.87 g, 2.8 mmol), 1,2,4-triazole (2.9 g, 42.0 mmol), chlorure de thionyl (0.82 ml, 1.1 mmol) et acétonitrile (100 ml), le
poroduit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice
(éluant: EtOAc/MeOH = 9/1) (0.21 g, 21 %). Rf = 0.58 (EtOAc/MeOH =
10 9/1); mp 125-127 °C; ir CN 2229 cm⁻¹, NCO 1674 cm⁻¹; ¹H-
NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (s, 3H, CH₂CH₃, J = 7.5 Hz), 3.88 (q,
2H, CH₂CH₃, J = 7.5 Hz), 7.10 (dd, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8.1 Hz, J₆₋₄ = 1.5 Hz),
7.29 (s, 1H, CH), 7.35 (d, 2H, H_{2',6'}, J_{2'-3'} = 8.1 Hz), 7.40 (s, 1H, H₄), 7.68
(d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 7.86 (d, 2H, H_{2',6'}, J_{2'-3'} = 8.1 Hz), 8.12 (s, 1H,
15 H_{triazole}), 8.69 (s, 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₉H₁₅N₅OS).

Les exemples ci-dessus illustrent l'invention et ne la limitent en
aucune façon. Les préparations ci-dessus conduisent aussi à des
intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de
formule (I) de l'invention.

20

ETUDE PHARMACOLOGIQUE (Tableau V)**Exemple A : Etude de la toxicité aiguë**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de
8 souris (26 g). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au
25 cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux
semaines suivant le traitement.

La dose pour laquelle on observe 50 % de mortalité chez les
animaux (DL₅₀) a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés
de l'invention.

30

Exemple B : Etude du pouvoir inhibiteur de l'aromatase in vitro

Les IC₅₀, concentrations inhibant 50% de l'activité de l'enzyme,
ont été déterminées en utilisant des microsomes de placenta humain

comme source de l'enzyme selon la méthode à l'eau tritiée décrite par PURBA et al (1990).

- 5 Les composés les plus actifs présentent une IC₅₀ voisine de 1 nanomolaire.

Exemple C : Etude de cytotoxicité cellulaire

- 10 Le protocole d'étude de la cytotoxicité cellulaire est adapté d'après MOSMANN (1983).

Il repose sur la transformation de MTT en formazan par la succinate deshydrogénase mitochondriale. Ce test est réalisé sur des cellules E293 de rein embryonnaire humain qui n'expriment pas l'aromatase.

- 15 Les résultats ont montré que les composés ne sont pas cytotoxiques.

Exemple D : Etude de l'activité *in vivo*

- 20 L'activité *in vivo* d'inhibition de l'aromatase par les composés de formule (I) selon l'invention a été testée selon le modèle établi par Bharnagar et al. (1990).

- De manière générale, des rates femelles immatures de la lignée Sprague-Dawley d'un poids allant de 40 à 50 g ont été traitées avec une
25 dose d'androstène dione de 30 mg/kg pendant 4 jours, en l'absence ou en présence de doses variées des composés de formules (I).

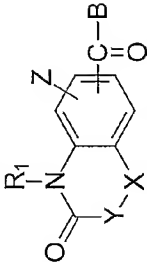
- Quatre heures après l'administration d'inhibiteur d'aromatase, les rats ont été sacrifiés. Leur utérus a été prélevé, débarrassé de la graisse et du tissu conjonctif adhérent, puis les utérus ont été pesés (poids
30 humide). Le poids sec des utérus a été déterminé le jour suivant après une étape de séchage pendant une nuit à 80°C.

Les résultats détaillés de l'activité *in vitro* et *in vivo* de divers inhibiteurs d'aromatase de formule (I) selon l'invention sont présentées dans le tableau V, dans la présente description.

Les résultats montrent que les composés de formule (I) selon
5 l'invention induisent une réduction de l'hypertrophie utérine induite par l'androstènedione qui est dépendante de la dose du composé de formule (I) utilisée, avec, pour certains des composés de formule (I), une inhibition presque complète de l'hypertrophie utérine induite par l'androstènedione.

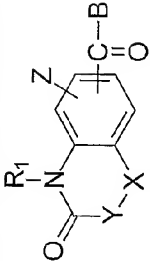
Tableau I - A: 6-ACYL-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHIAZINONES

6-Acyl-benzoxazolinones, 6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



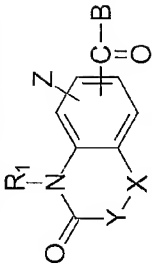
Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F [°] C	Méthode
1a	H	O	-	H			260-261	B (AlCl ₃ /DMF)
2a	CH ₃	O	-	H			202-204	B
3a	H	O	-	H			260-261	B
4a	CH ₃	O	-	H			200-201	B
5a	CH ₃	O	-	H			181-182	B
6a	CH ₃	O	-	H			163-164	B

Tableau I-A (suite)-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHIAZINONES
6-Acyl-benzoxazolinones, 6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



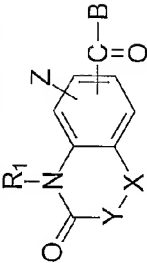
Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F°C	Méthode
7a	H	S	-	H			205-209	B
8a	CH ₃	S	-	H			196-199	B
9a	CH ₂ CH ₃	S	-	H			136-138	B
10a	H	CH ₂	-	H			250-253	B
11a	H	O	CH ₂	H			182-185	A (PPA)

Tableau I-A (suite)-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHTIAZINONES
6-Acyl-benzoxazolinones, 6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



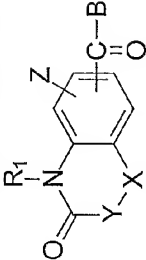
Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F°C	Méthode
12a	CH ₃	O	CH ₂	H			173-176	A
13a	H	O	CH ₂	H			280-283	B
14a	CH ₃	O	CH ₂	H			208-211	B
15a	H	S	CH ₂	H			261-263	B
16a	CH ₃	S	CH ₂	H			179-180	B

Tableau I-A (suite)-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHTIAZINONES
6-Acyl-benzoxazolinones, 6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



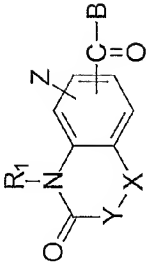
Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F°C	Méthode
17a	H	O	-	H			169-170	A (PPA)
18a	CH ₃	O	-	H			147-148	A
19a	H	S	-	H			216-217	A
20a	CH ₃	S	-	H			148-149	A
21a	CH ₃	O	-	H			190-191	A

Tableau I-A (suite)-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHTIAZINONES
6-Acyl-benzoxazolinones, 6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F ^o C	Méthode
22a	CH ₃	S	-	H			176-177	A
23a	H	S	-	H			260-265	B
24a	H	O	CH ₂	H			281-282	B
25a	H	S	CH ₂	H			194-196	B

Tableau 1-B : 6-ACYL-BENZAZINONES
6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl- benzoselenazolinones



Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Isomère	Molécule	F°C	Méthode
1	H	S	-	H		6		260-265	B (AlCl ₃ /DMF)
2	CH ₂ CH ₃	S	-	H		6		148-152	N-alkyl
3	H	Se	-	H		6		230-232	B
4	CH ₃	Se	-	H		6		205-210	B
5	CH ₂ CH ₃	Se	-	H		6		130-135	N-alkyl

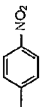
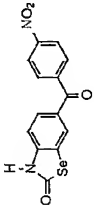
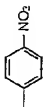
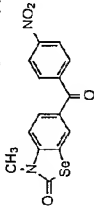
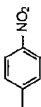
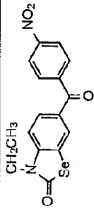
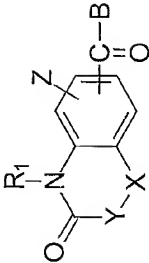
6	H	Se	-	H		6		241-245	B
7	CH ₃	Se	-	H		6		151-155	N-alkyl
8	CH ₃ CH ₃	Se	-	H		6		97-102	N-alkyl

TABLEAU II : 5 et 7-ACYL-BENZAZINONES
5-Acyl-benzoxazolinones, 7-acyl-benzoxazinones



Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F°C	Préparation
26a	H	O	-	H			250-253	2
27a	H	O	-	H			307-310	2
28a	H	O	-	6-OCH ₃			224-226	2
29a	H	O	-	H			153-160	2
30a	CH ₃	O	-	H			152-156	2
31a	CH ₃	O	-	H			163-164	2

TABLEAU II (suite): 5 et 7-ACYL-BENZAZINONES
5-Acyl-benzoxazolinones, 7-acyl-benzoxazolinones

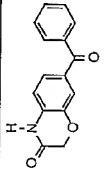
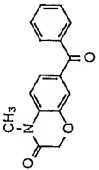
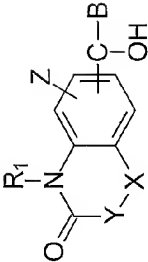
32a	H	O	CH ₂	H		210-213	3
33a	CH ₃	O	CH ₂	H		117-119	3

Tableau III-A : DERIVES REDUITS
Hydroxyarylméthyl benzazínones



Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F [°] C
1b	H	O	-	H			195-197
2b	CH ₃	O	-	H			145-146
3b	H	O	-	H			130-131
4b	CH ₃	O	-	H			83-85
5b	CH ₃	O	-	H			243-245

Tableau III-A (suite) : DERIVES REDUITS
Hydroxyarylméthyl benzazinones


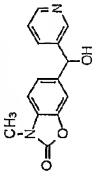

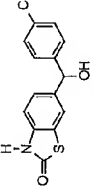

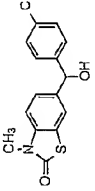

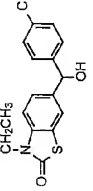

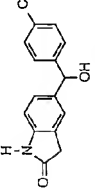

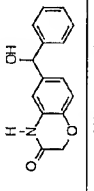

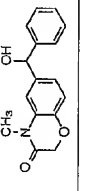
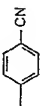
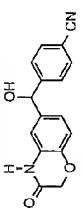
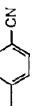
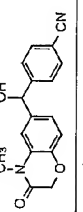
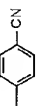
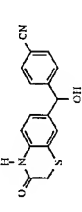
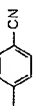
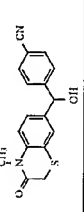

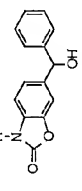

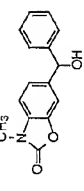

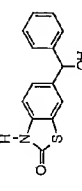

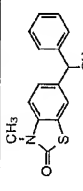
Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F°C.
6b	CH ₃	O	-	H			157-158
7b	H	S	-	H			202-203
8b	CH ₃	S	-	H			196-197
9b	CH ₂ CH ₃	S	-	H			146-150
10b	H	CH ₂	-	H			178-180
11b	H	O	CH ₂	H			180-182
12b	CH ₃	O	CH ₂	H			instable

Tableau III-A (suite): DERIVES REDUITS
Hydroxyarylméthyl benzazinones

Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F°C
13b	H	O	CH ₂	H			156-160
14b	CH ₃	O	CH ₂	H			115-118
15b	H	S	CH ₂	H			238-240
16b	CH ₃	S	CH ₂	H			115-118
17b	H	O	-	H			143-144
18b	CH ₃	O	-	H			119-120
19b	H	S	-	H			159-160
20b	CH ₃	S	-	H			127-129


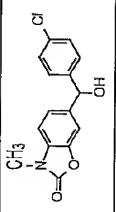

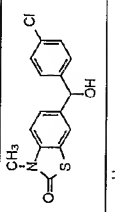

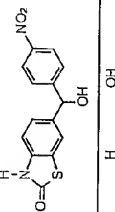

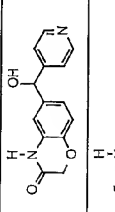

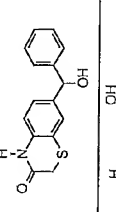

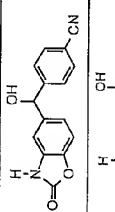

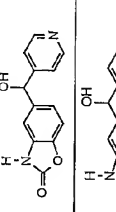

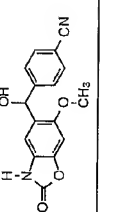
21b	CH ₃	O	-	H			154-155
22b	CH ₃	S	-	H			152-155
23b	H	S	-	H			208-212
24b	H	O	CH ₂	H			257-260
25b	H	S	CH ₂	H			173-179
26b	H	O	-	H			208-212
27b	H	O	-	H			216-220
28b	H	O	-	6-OCH ₃			156-157

Tableau III-A (suite) : DERIVES REDUITS
Hydroxyarylméthyl benzazínones


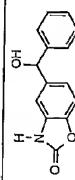

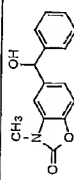

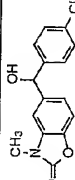

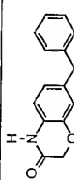

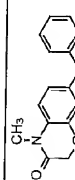
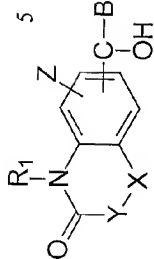
Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F ^o C
29b	H	O	-	H			153-154
30b	CH ₃	O	-	H			127-128
31b	CH ₃	O	-	H			149-153
32b	H	O	CH ₂	H			132-137
33b	CH ₃	O	CH ₂	H			117-119

Tableau III-B : DERIVES REDUITS Hydroxylméthyl benzazino




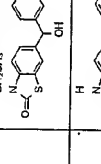

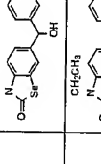

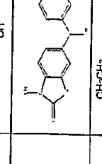

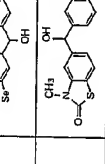

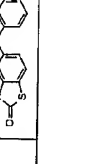



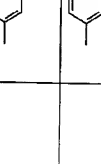

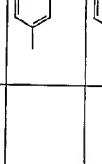
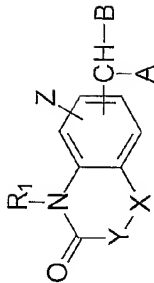
Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Isomère	Molécule	p°C
1a	CH ₂ CH ₃	S	-	H		6		160-162
2a	H	Se	-	H		6		209-213
3a	CH ₃	Se	-	H		6		205-208
4a	CH ₂ CH ₃	Se	-	H		6		132-134
5a	CH ₃	Se	-	H		6		182-183
6a	CH ₂ CH ₃	Se	-	H		6		135-137
7a	CH ₃	S	-	H		5		183-186
8a	CH ₂ CH ₃	S	-	H		5		156-158

Tableau IV



Ex.	Code	R ₁	X	Y	Z	A	B	Molécule	F ^o C
1	PCH113	H	O	-	H				122-126
2	PCH27	CH ₃	O	-	H				85-87
3	PCH119	H	O	-	H				113-117

Tableau IV (suite)



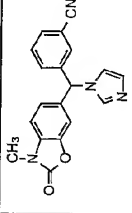


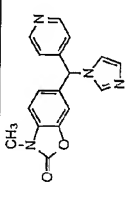


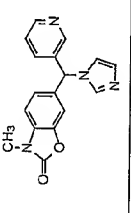
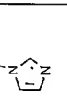

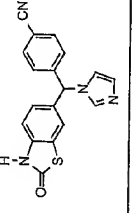
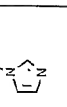

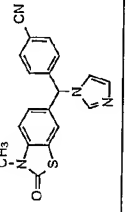
4	PCH122	CH ₃	O	-	H				185-187
5	PCH30	CH ₃	O	-	H				66-68
6	PCH116	CH ₃	O	-	H				60-65
7	PCH215	H	S	-	H				214-216
8	PCH165	CH ₃	S	-	H				105-108

Tableau IV (suite)


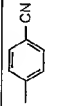
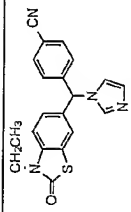

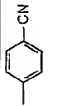
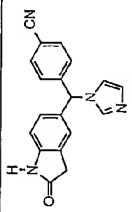


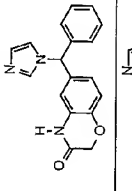


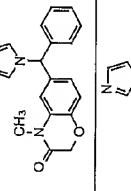


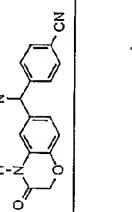
9	PCH241	CH ₂ CH ₃	S	-	H				95-98
10	PCH234	H	CH ₂	-	H				200-209
11	PCH218	H	O	CH ₂	H				139-143
12	PCH213	CH ₃	O	CH ₂	H				123-125
13	PCH225	H	O	CH ₂	H				135-140

TABLEAU IV (suite)


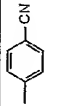
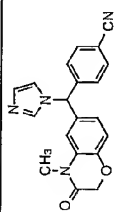

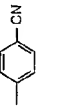
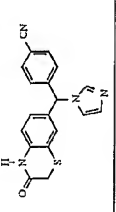

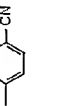
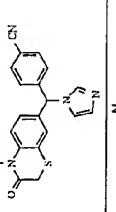

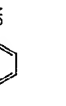
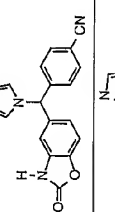


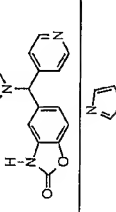


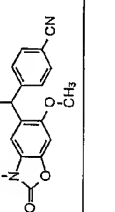
14	PCH222	CH ₃	O	CH ₂	H				80-87
15	PCH229	H	S	CH ₂	H				150-155
16	PCH240	CH ₃	S	CH ₂	H				74-80
17	PCH128	H	O	-	H				128-132
18	PCH129	H	O	-	H				75-80
19	GCA36	H	O	-	6-OCH ₃				165-160

Tableau IV (suite)


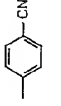
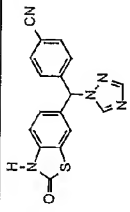

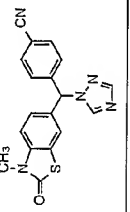

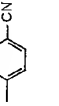
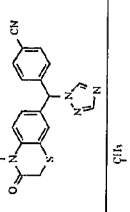

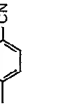
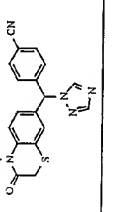
20	PCH216	H	S	-	H				127-130
21	PCH158	CH ₃	S	-	H				165-168
22	PCH230	H	S	CH ₂	H				215-218
23	PCH231	CH ₃	S	CH ₂	H				95-100

TABLEAU IV (suite)



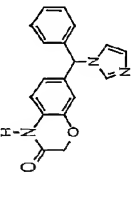


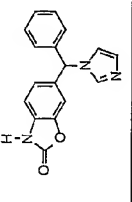


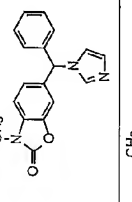


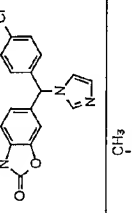


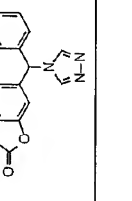
24	PCH211	H	O	CH ₂	H				203-206
25	PCH10	H	O	-	H				193-195
26	Al22	CH ₃	O	-	H				73-74
27	PCH15	CH ₃	O	-	H				76-78
28	PCH21	CH ₃	O	-	H				225-226

TABLEAU IV (suite)



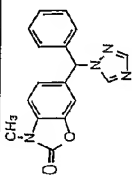


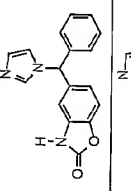


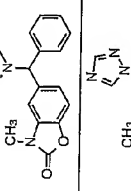


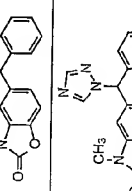



29	PCH20	CH ₃	O	-	H				77-79
30	PCH124	H	O	-	H				108-111
31	PCH31	CH ₃	O	-	H				133-135
32	PCH183	CH ₃	O	-	H				135-138
33	PCH160	CH ₃	O	-	H				70-74

TABLEAU IV (suite)


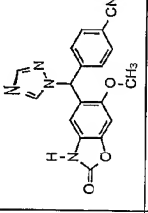

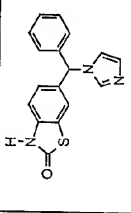

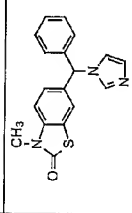

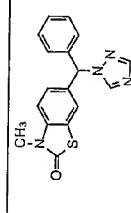
34	GCA37	H	O	-	6-OCH ₃			125-130
35	PCH100	H	S	-	H			55-60
36	PCH128	CH ₃	S	-	H			65-68
37	PCH208	CH ₃	S	-	H			150-154

Tableau IV (suite)

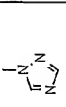
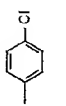
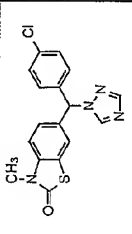

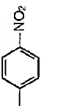
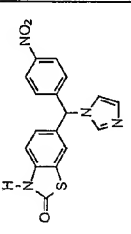

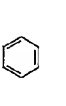
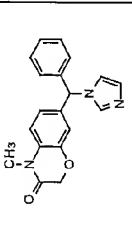
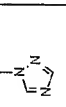
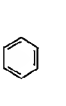
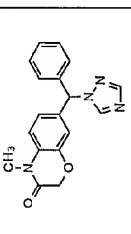
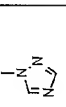
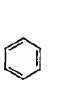
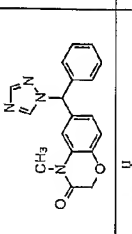

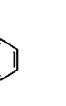
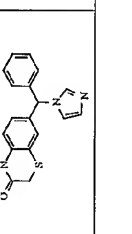
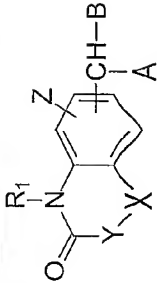

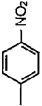
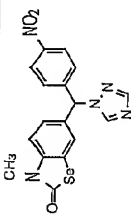

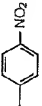
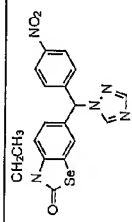

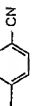
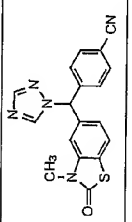

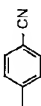
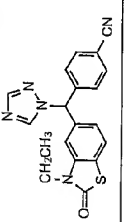
38	PCH164	CH ₃	S	-	H				106-112
39	PCH249	H	S	-	H				238-241
40	PCH19	CH ₃	O	CH ₂	H				66-68
41	PCH210	CH ₃	O	CH ₂	H				160-164
42	PCH214	CH ₃	O	CH ₂	H				140-150
43	PCH227	H	S	CH ₂	H				187-189

Tableau IV (Suite)



Ex.	Code	R ₁	X	Y	Z	A	B	Isomère	Molécule	F°C
44	PCH 243	CH ₂ CH ₃	S	-	H			6		79-83
45	PCH 302	H	Se	-	H			6		223-226
46	PCH 300	CH ₃	Se	-	H			6		154-158
47	PCH 303	CH ₂ CH ₃	Se	-	H			6		95-98

TABLEAU IV (suite)

48	PCH 304	CH ₃	Se	-	H			6		190-195
49	PCH 305	CH ₂ CH ₃	Se	-	H			6		79-82
50	PCH 163	CH ₃	S	-	H			5		122-125
51	PCH 246	CH ₂ CH ₃	S	-	H			5		125-127

Résultats des essais in vitro et in vivo des composés de formule (I) selon l'invention

TABLEAU V

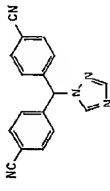
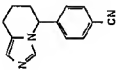
Code	Composé	Activité In vitro IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (µg/Kg)
Letrozole		4.23	66 % (1) 57, 59 % (1) 74 % (3) 91, 86 % (5) 90 % (10) 94, 89 % (10)
(S)- Fadrozole		61 (h) 260 (e)	

TABLEAU V (suite)

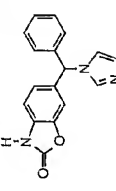
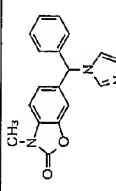
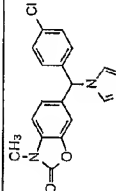
DERIVES BENZOXAZOLINONIQUES				
Dérivés benzoxazolinoniques substitués en position 6				
Code	Composé	Activité In vitro IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses	
PCH10		84.63 (h) 103.3 (e)		
AL22		320 (h) 340 (e)		
PCH15		>2000 (h) nd (e)		

TABLEAU V (suite)

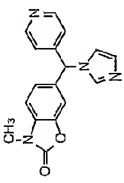
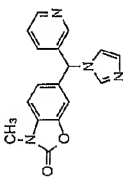
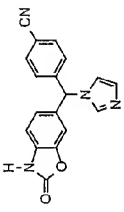
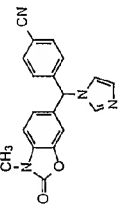
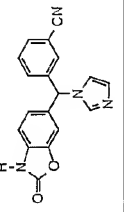
PCH30		38.0 (h) 47.7 (e)	
PCH116		33.7 (h) 34.6 (e)	
PCH113		13.25 (h) 14.6 (e)	19 % (10) 50 % (100) 94 % (1000)
PCH27		46.2 (h) 72 (e)	
PCH119		25.05 (h) 27.7 (e)	

TABLEAU V (suite)

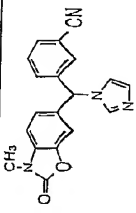
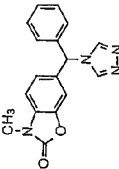
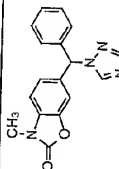
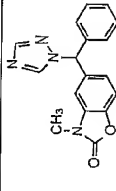
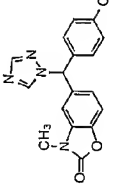
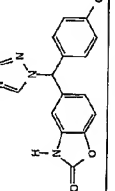
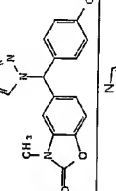
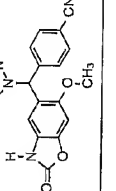
PCH122		18.63 (h) 23.25 (e)	39 % (10) 58 % (100) 92 % (1000)
PCH21		>3000 (h) nd (e)	
PCH20		>3000 (h) nd (e)	

TABLEAU V (suite)

Dérivés benzoxazolinoniques substitués en position 5			
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (µg/kg)
PCH124		14.95 (h) 14.1 (e)	34 % (10) 71 % (100) 92 % (1000)
PCH31		46.6 (h) 50.1 (e)	
PCH129		26.8	
PCH128		5.83	29 % (1) 29 % (10) 53 % (100)
GCA36		19.9	

TABLEAU V (suite)

PCH183		1813	
PCH160		18.7	
PCH195		17.1	
PCH196		24.9	
GCA37		328	

TABEAU V (suite)

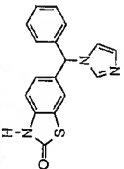
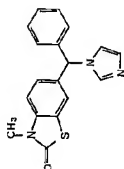
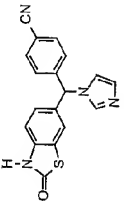
Dérivés benzothiazolinoniques				
Dérivés benzothiazolinoniques substitués en position 6				
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (µg/Kg)	
PCH100		33.65 (h) 34.0 (e)		
(+/-) PCH28		12.1 (h) 23.4 (e)	13 % (10) 25 % (100) 75 % (1000)	
(E1) PCH28		24.35 (h) 24.9 (e)		
(E2) PCH28		26.43 (h) 22.6 (e)		
PCH215		4.04	0 % (1) 56 % (10) 90 % (100)	

TABLEAU (V) suite

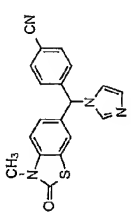
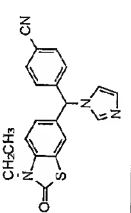
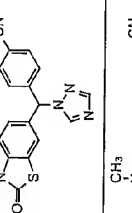
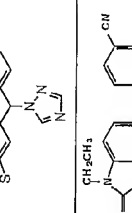
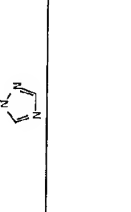
PCH165 (+/-)CD4		4.54	22 % (1) 23 % (10) 66 % (100)
PCH165 (+)CD4		8.81	
PCH165 (-)CD4		4.94	
PCH241		4.29	18 % (1) 37 % (3) 16 % (10)
PCH216		7.51	21 % (1) 32 % (10) 76 % (100)
PCH158 (PCH190)		8.71	54, 60 % (1) 56, 74 % (10) 68, 100 % (100)
PCH260		4.49	32 % (1) 50 % (10) 90 % (100)

TABLEAU V (suite)

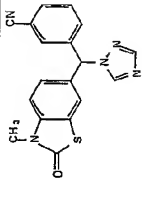
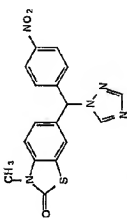
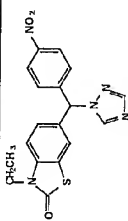
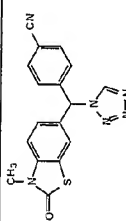
PCH258		31.7	
PCH259		3.05	31 % (1) 63 % (10) 88 % (100)
PCH243		3.99	
PCH248		11.8	

TABLEAU V (suite)

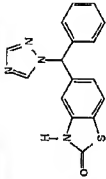
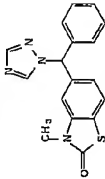
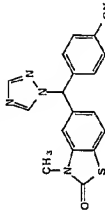
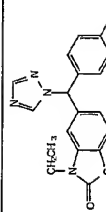
Dérivés benzothiazolinoniques substitués en position 5				
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (µg/Kg)	
PCH132		178		
PCH134		179		
PCH163		5.78	57 % (1) 83 % (10) 95 % (100)	
PCH246		5.51	22% (1) 45 % (10) 91 % (100)	

TABLEAU V (suite)

Dérivés benzoselenazolinoniques				
Dérivés selenazolinoniques substitués en position 6				
Code	Composé	Activité In vitro IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses(µg/Kg)	
PCH300		4.64	49 % (1) 86 % (10) 91 % (100)	
PCH302		6.53	45 % (1) 20 % (10) 63 % (100)	
PCH303		3.99	38 % (1) 60 % (10) 71 % (100)	

TABLEAU V (suite)

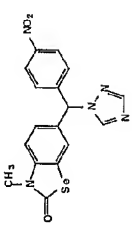
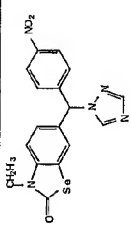
PCH304		3.64	
PCH305		3.70	

TABLEAU V (suite)

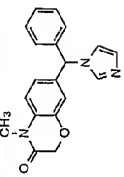
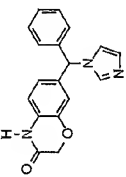
Dérivés benzoxazinoniques			
Dérivés benzoxazinoniques substitués en position 7			
Code	Composé	Activité In vitro IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (µg/Kg)
PCH19		52.48 (h) 59.87 (e)	
PCH211		74.4	

TABLEAU V (suite)

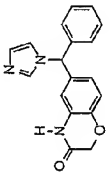
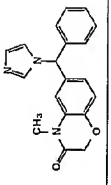
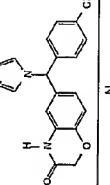
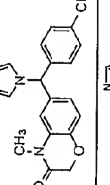
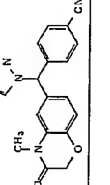
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (µg/Kg)
PCH218		65.5	
PCH213		5.64	0 % (1) 3 % (10) 5 % (100)
PCH225		9.90	
PCH222		3.44	0 % (1) 22 % (3) 32 % (10)
PCH 223			4 % (1) 22 % (10) 66 % (100)

TABLEAU V (suite)

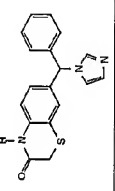
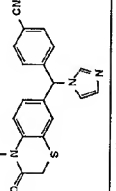
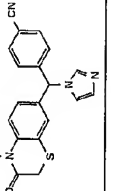
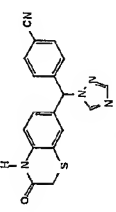
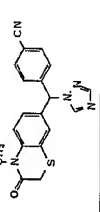
Dérivés benzothiazinoniques				
Derivés benzothiazinoniques substitués en position 7				
Code	Composé	Activité In vitro IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (µg/Kg)	
PCH227		55.1		
PCH229		13.8	11 % (10) 42 % (100) 83 % (1000)	
PCH240		5.38		

TABLEAU V (suite)

PCH230		34.8	2 % (10) 22 % (100) 74 % (1000)
PCH231		56.6	

REFERENCES

- AICHAOUI, H., LESIEUR, I., HENICHART, J.-P.
Synthesis (1990), **8**, 679-680.
- 5 AICHAOUI, H., POUPAERT, J.-H., LESIEUR, D., HENICHART, J.-P.
Tetrahedron (1991), **47**, 6649-6654.
- AICHAOUI, H., LESIEUR, D., HENICHART, J.-P.
10 Journal of Heterocyclic Chemistry (1992), **29**: 171-175.
- BERGER, P.-J.; NEGUS, N.-C.; SANDERS, E.-H.; GARDNER, P.-D.
Science (1981), **214**:69-70.
- 15 BONTE, J.-P. ; LESIEUR D. ; LESPAGNOL, C. ; CAZIN, J.-C.
European Journal of Medicinal Chemistry (1974), **9**: 491-496.
- BRODIE, A.
Trends in Endocrinology and Metabolism (2002), **13**: 61-65.
- 20 BUTTERSTEIN, G.-M.; SCHADLER, M.-H.
Biology of Reproduction (1988), **39**:465-471.
- KUIJPERS, A.-L.; VAN PELT, J.-P.; BERGERS, M.; BOEGHEIM, P.-J.; DEN
25 BAKKER, J.-E.;SIEGENTHALER, G.; VAN DE KERKHOF, P.-
C.;SCHALKWIJK, J.
The British Journal of Dermatology (1998), **139**: 380-389.
- MOSMANN, T.
30 Journal of Immunology Methods (1983), **65**, 5-63.
- MOUSSAVI, Z.; LESIEUR, D.; LESPAGNOL, C.; SAUZIERES, J. ; OLIVIER, P.
European Journal of Medicinal Chemistry (1989), **24**, 55-58.
- 35 PURBA, H.-S., Bhatnagar, A.-S.
Journal of Enzyme Inhibition (1990), **4**, 169-178.

SCHADLER, M. H.; BUTTERSTEIN, G. M.; FAULKNER, B. J.; RICE, S. C.; WEISINGER, L.A.

Biology of Reproduction (1988), **38**:817-820.

5

SERALINI, G. E.; MOSLEMI, S.

Molecular and Cellular Endocrinology (2001), **178**: 117-131.

SASTRY, C. V. ; REDDY, RAO, K. ; SRINIVASA, RASTOGI, K.; JAIN, M. L.

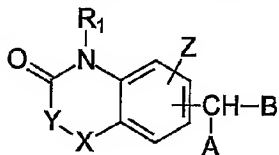
10 Indian Journal Chemistry Section B (1988) **27**; 871-873.

YOUS, S. ; POUPAERT, J. H. ; LESIEUR, I. ; DEPREUX, P. ; LESIEUR, D.

Journal of Organic Chemistry (1994), **59** :1574-1576.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule (I) ci-dessous :



(I)

dans laquelle :

- . **R₁** représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (C₁-C₆), alkényle (C₁-C₆), ou alkynyle (C₁-C₆), linéaire ou ramifié,
 - . **X** représente un atome d'oxygène, de soufre ou de sélénium ;
 - . **Y** représente une liaison simple ou un groupement CH₂, éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyles inférieurs,
 - . **Z** représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement hydroxy ou alkoxy linéaire ou ramifié,
 - . **A** représente un noyau imidazole, triazole ou tétrazole,
 - . **B** représente un groupement choisi parmi les groupes phényle, naphthyle, biphényle ou encore un groupe hétéroaryle monocyclique ou bicyclique ayant de 5 à 10 chaînons et comprenant de 1 à 3 hétéroatomes, les groupements phényle, naphthyle, biphényle et hétéroaryle étant non substitués ou substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆), alcoxy (C₁-C₆), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes d'halogène, ainsi que les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I), ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés de formule (I),
- pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement d'un cancer ou du psoriasis.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), le groupe B est choisi parmi :

- un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
- un hétérocycle pyridine.

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.
- 5 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy.
- 10 5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), A représente un groupe 1,3-imidazolyle ou 1,2,4-triazolyle.
6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :
- 15 - la 5-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one;
- la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
- la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
- la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
20 - la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
- la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-éthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
25 - la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one;
- la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-4-méthyl-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one ; et
- la 7-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-4-méthyl-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one ;
30 - la 3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one ;
- le 4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]benzonitrile ;
35 - le 4-[(3-Méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]benzonitrile ;
- le 4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl] benzonitrile ;

- la 3-Methyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one ;
 - la 3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one ;
 - 5 - le 4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile ; et
 - 4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile
- 10 7. Composé inhibiteur de l'aromatase de formule (I), tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour son utilisation en tant que principe actif d'un médicament.
8. A titre de composé nouveau, un composé de formule (I) tel que défini dans
- 15 l'une quelconque des revendications 1 à 6.

1/5

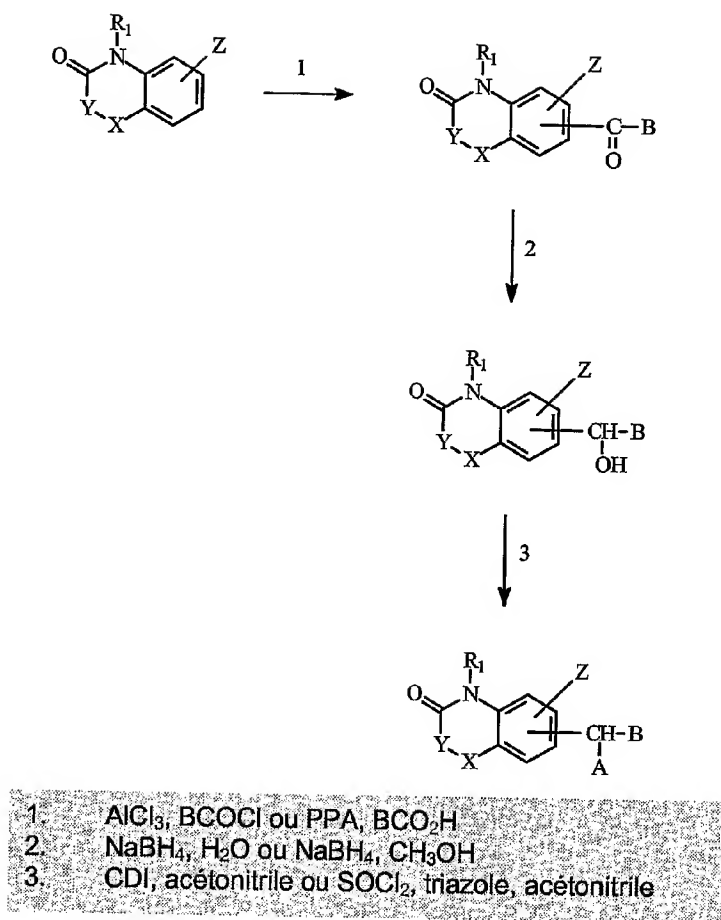


FIGURE 1

2/5

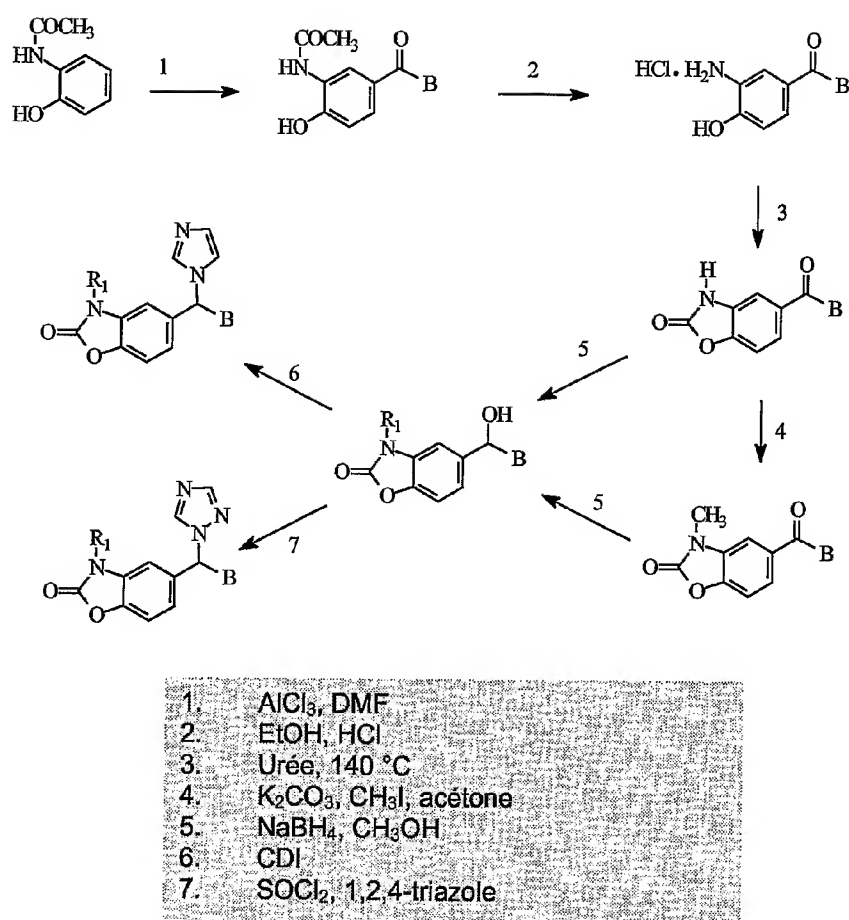


FIGURE 2

3/5

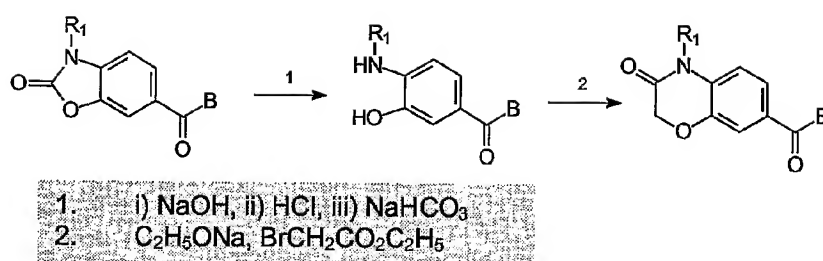


FIGURE 3

4/5

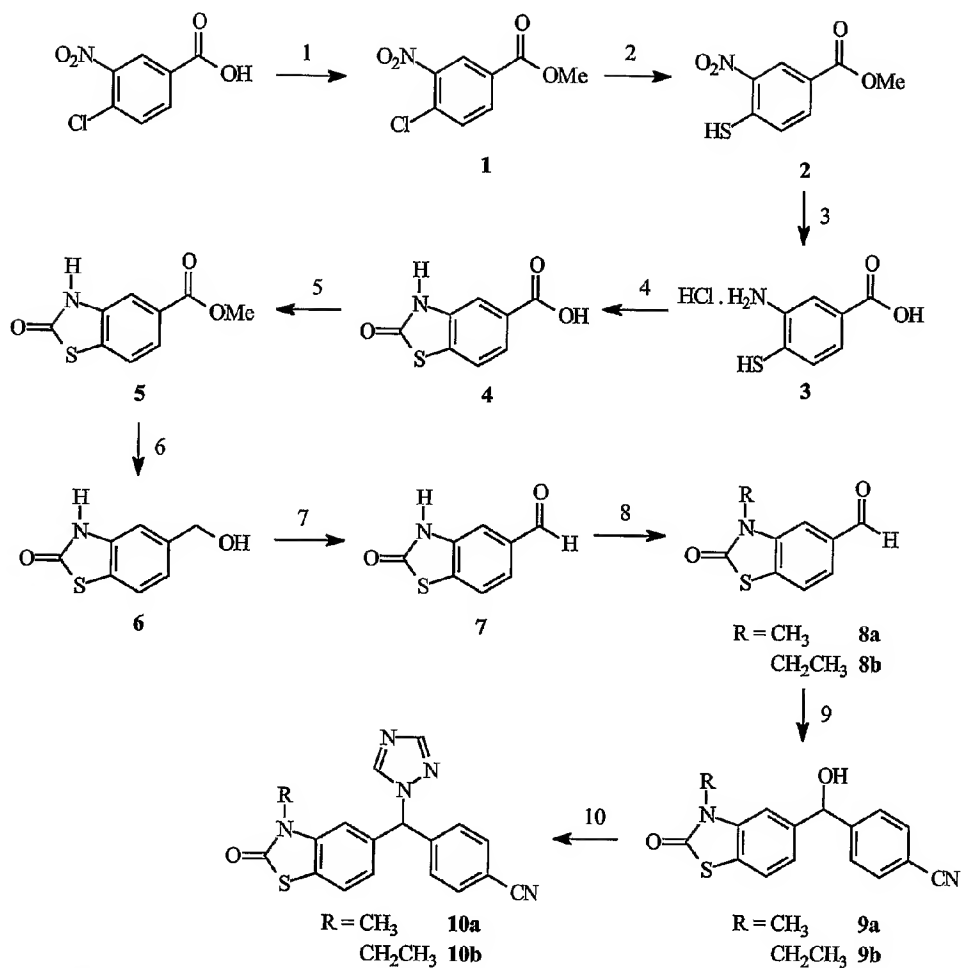


FIGURE 4

5/5

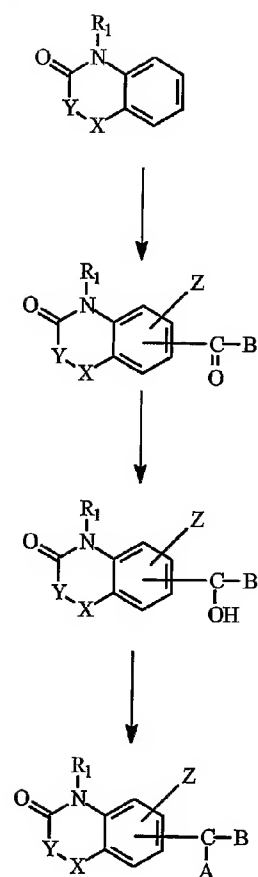


FIGURE 5